

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

E.A.P. DE ODONTOLOGÍA

**Evaluación de fibrinógeno plasmático en pacientes con
enfermedad periodontal en el Centro Médico Naval
Cirujano Mayor Santiago Távara en el año 2013**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Cirujano Dentista

AUTOR

Daniela Fernanda Milla Torres

Lima – Perú

2013

A Dios por darme la inspiración y la fuerza para no rendirme.
A mi hermosa familia, ppor su infinito amor y comprensión y por ayudarme a
cumplir mis sueños.
A mis ángeles del Cielo, mi mama y mi abuela, por cuidarme y acompañarme
cada día.
A ti, por creer en mí.

AGRADECIMIENTOS

A mi asesor, el C.D. Sixto García Linares, docente del Departamento de Estomatología Médico Quirúrgico de la Facultad de Odontología de la UNMSM por su asesoramiento, ayuda y confianza durante todo el proceso de elaboración de la investigación.

Al C. de F. SN(O) Luis López Herrera, Jefe del Servicio de Periodoncia del CEMENA “Cirujano Mayor Santiago Távara” por su instrucción y asesoramiento durante el planeamiento y ejecución de este proyecto, por brindarme su amistad y apoyo dentro de esta institución.

A los miembros de la Comisión de Ética del CEMENA “Cirujano Mayor Santiago Távara” en especial a la C. de C. SN (M) Dauma Gastiaturú, por la aprobar y autorizar la ejecución del proyecto investigación en las instalaciones de este prestigioso hospital.

A la Dra. María Vidal Hermosa, Jefa accidental del Servicio de Patología Clínica del CEMENA “Cirujano Mayor Santiago Távara”, por su apoyo y confianza durante las actividades realizadas en las instalaciones del Laboratorio Clínico de la Institución ya mencionada, la cual estaba a su cargo durante la ejecución de la investigación.

A los Doctores Katia Medina Calderón y C. de F. SN (O) Rolando Cámara, por lo aportes científicos brindados a este proyecto.

Al personal que labora en los servicios de Estomatología y Patología del CEMENA “Cirujano Mayor Santiago Távara”, quienes me brindaron todas las facilidades para realizar el estudio en sus instalaciones.

INDICE

| | | |
|------------|---|----------|
| I. | INTRODUCCION | 7 |
| II. | MARCO TEORICO | 9 |
| 2.1 | Antecedentes | 9 |
| 2.2 | Bases teóricas | 19 |
| 2.2.1 | Enfermedad periodontal | 19 |
| 2.2.1.1 | Clasificación de las enfermedades Periodontales | 23 |
| 2.2.1.2 | Enfermedades gingivales | 23 |
| 2.2.1.3 | Periodontitis crónica | 27 |
| 2.2.1.3.1 | Clasificación | 28 |
| 2.2.1.3.2 | Etiopatogénesis de la enfermedad Periodontal | 30 |
| 2.2.1.3.3 | Diagnostico | 35 |
| 2.2.1.3.4 | Factores de riesgo para Periodontitis | 47 |
| 2.2.2 | Enfermedad cardiovascular | 52 |
| 2.2.2.1 | Aterosclerosis | 53 |
| 2.2.2.1.1 | Etiopatogenia de la aterosclerosis | 53 |
| 2.2.2.1.2 | Rol de las infecciones en la injuria Endotelial | 59 |
| 2.2.2.1.3 | Manifestaciones clínicas | 61 |
| 2.2.2.1.4 | Factores de riesgo | 62 |
| 2.2.3 | Periodontitis y Aterosclerosis | 63 |
| 2.2.3.1 | Teoría de acceso directo. Hipótesis infecciosa y bacteriemia de origen oral | 64 |
| 2.2.3.2 | Teoría de acceso indirecto. Hipótesis Inflamatoria. | 66 |
| 2.2.3.3 | Factores de riesgo comunes entre las enfermedades periodontales y las | |

| | |
|---|-----------|
| enfermedades cardiovasculares. | 70 |
| 2.2.3.4 Efecto del tratamiento periodontal sobre los factores de riesgo cardiovascular. | 71 |
| 2.2.4 Fibrinógeno | 74 |
| 2.2.4.1 Estructura y fisiología | 75 |
| 2.2.4.2 Uso diagnostico | 77 |
| 2.2.4.3 Determinación del tiempo de fibrinógeno | 77 |
| 2.2.4.4 Patofisiología en la enfermedad Cardiovascular | 77 |
| 2.2.4.5 Inflamación | 78 |
| 2.2.4.6 Aterogénesis | 79 |
| 2.2.4.7 Trombosis | 79 |
| 2.2.4.8 Factores que modifican el fibrinógeno | 81 |
| 2.2.4.9 Relación entre fibrinógeno, enfermedad periodontal y aterosclerosis. | 86 |
| 2.3 Planteamiento del problema | 88 |
| 2.4 Justificación | 88 |
| 2.5 Objetivos | 90 |
| 2.5.1 Objetivo general | 90 |
| 2.5.2 Objetivos específicos | 90 |
| 2.6 Hipótesis | 90 |
| III. MATERIALES Y METODOS | 91 |
| 3.1 Tipo de investigación | 91 |
| 3.2 Población y muestra | 91 |
| 3.3 Operacionalización de variables | 93 |
| 3.3.1 Variable independiente | 94 |
| 3.3.2 Variable dependiente | 95 |
| 3.4 Materiales | 96 |
| 3.5 Métodos | 97 |

| | | |
|-------------|--|------------|
| 3.5.1 | Procedimientos y técnicas | 97 |
| 3.5.2 | Recolección de datos | 100 |
| 3.5.2.1 | Procesamiento de datos | 100 |
| 3.5.2.2 | Análisis de resultados | 100 |
| IV. | RESULTADOS | 101 |
| V. | DISCUSIÓN | 111 |
| VI. | CONCLUSIONES | 113 |
| VII. | RECOMENDACIONES | 115 |
| | REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS | 116 |
| | RESUMEN | 124 |
| | ABSTRACT | 125 |
| | ANEXOS | |
| A. | FICHA DE PERIODONTOGRAMA (Anexo N°1) | 126 |
| B. | FICHAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS (Anexo N°2) | 127 |
| C. | CONSENTIMIENTO INFORMADO (Anexo N°3) | 128 |
| D. | ORDEN DE ANALISIS DE LABORATORIO (Anexo N°4) | 129 |

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal es una infección crónica producida principalmente por bacterias anaerobias Gram negativas con actividad inflamatoria que crecen dentro del surco gingival conformando la placa subgingival¹. Las bacterias y sus productos estimulan a las células del huésped para que liberen mediadores inflamatorios como las citoquinas y prostaglandinas que coordinan la respuesta inflamatoria local y sistémica, las cuales exacerban el daño o destrucción de tejidos periodontales². Las citoquinas pro-inflamatorias que se originan en el sitio de la patología local van a estimular a hepatocitos a que produzcan proteínas de fase aguda, incluyendo al fibrinógeno quien forma parte de la respuesta no específica³. La relación entre las bacterias y los mecanismos de respuesta inmune del huésped es la base del mecanismo inmunopatológico del daño tisular⁴.

El fibrinógeno es una proteína de fase aguda sintetizado en el hígado como respuesta a la IL-6 y se encuentra aumentada en las infecciones crónicas, considerándose un importante factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares⁵. Muchos estudios han demostrado que el fibrinógeno es un importante factor de riesgo independiente para la enfermedad coronaria y es frecuentemente usado como un marcador de inflamación. El incremento en la concentración de fibrinógeno plasmático está relacionado con el desarrollo de enfermedades coronarias mediante cambios en el mecanismo de agregación plaquetaria aumentando la cantidad de fibrina formada y acumulada, lo que está relacionado con la evolución de la placa aterosclerótica; y, con un incremento de la viscosidad sanguínea relacionada con el riesgo de trombosis⁶.

Desde hace más de 2 décadas, la enfermedad periodontal es considerada un factor e indicador de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular. Muchos investigadores han tratado de explicar esta correlación, de manera indirecta, mediante la presencia de marcadores de inflamación en ambas enfermedades, la mayoría de los trabajos de investigación realizados en este campo van dirigidos a la medición de una proteína de fase aguda (proteína C

reactiva), dejando de lado el papel que el fibrinógeno aumentado podría representar para esta correlación. Aunque los datos preliminares disponibles de pacientes sugieren que las intervenciones periodontales pueden aumentar los marcadores biológicos séricos indirectos y las respuestas vasculares asociadas a enfermedad cardiovascular, actualmente se desconoce el efecto de estas intervenciones.

En esta investigación se trata de comprobar si la presencia de enfermedad periodontal aumenta el nivel sistémico de fibrinógeno, lo que podría sumar evidencia para la relación de causalidad entre la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular.

II. MARCO TEORICO.

2.1 ANTECEDENTES

WOODWARD M. Y COL (1998) Midieron niveles plasmáticos de fibrinógeno en 5095 hombres y 4860 mujeres entre 40-59 años, asociaron la presencia de fibrinógeno a la posibilidad de eventos coronarios durante el periodo de seguimiento posterior de alrededor de 8 años. Encontraron que el fibrinógeno era un factor de riesgo importante para la enfermedad coronaria en hombres y en mujeres, con y sin enfermedad coronaria existente. Concluyeron que el fibrinógeno es un fuerte predictor de enfermedad coronaria nueva o recurrente y de muerte por causas no especificadas, tanto para hombres como para mujeres. Este efecto es parcialmente atribuible a otros factores de riesgo coronaria, entre los cuales destaca el tabaquismo.⁷

WU. T Y COL (2000) Utilizaron los datos de la 3era encuesta nacional de salud y nutrición (1988-1994) para relacionar la enfermedad periodontal con los factores de riesgo cardiovascular: colesterol sérico total y unido a lipoproteínas de alta densidad, proteína C reactiva y el fibrinógeno plasmático. Incluyeron a 10 146 participantes para el análisis de colesterol y PCR, y a 4 461 para el análisis de fibrinógeno. Los indicadores de salud periodontal incluyeron el índice de sangrado gingival, índice de cálculo, y estado de la enfermedad periodontal (definido por la profundidad de sondaje y pérdida de inserción). Los resultados muestran una relación significativa entre los indicadores de estado periodontal pobre y el aumento de la proteína C reactiva y el fibrinógeno. En conclusión, este estudio sugiere que el colesterol total, proteína C reactiva y el fibrinógeno son posibles factores intermedios que pueden vincular la enfermedad periodontal con el riesgo cardiovascular elevado.¹¹

CASTRO L. Y COL (2001) Analizaron los estudios existentes en la literatura sobre la asociación entre la enfermedad periodontal (EP) y las enfermedades

cardiovasculares (ECV) con el fin de responder, desde la evidencia, a la pregunta de si la EP puede considerarse un factor que aumente la probabilidad de aparición de aterosclerosis. Llegaron a la conclusión que la EP podría ser un factor de riesgo para la ECV pero que aún se necesita más estudios experimentales para llegar a una evidencia causal.¹²

SCANNAPIECO F. Y COL (2003) Hicieron una revisión de la literatura para evaluar la asociación entre la enfermedad periodontal y la arteriosclerosis teniendo como pregunta a: ¿La enfermedad periodontal influye en la iniciación / progresión de la arteriosclerosis y por consiguiente, las enfermedades cardiovasculares, el accidente cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica?. Los resultados encontrados fueron que de 1526 estudios identificados, solo 31 se incluyeron en el análisis donde la mayoría de los estudios mostraron una modesta asociación entre la enfermedad periodontal y la arteriosclerosis. Finalmente el estudio concluye que la enfermedad periodontal puede ser moderadamente asociada a la arteriosclerosis, el infarto de miocardio y las enfermedades cardiovasculares, además que se necesita de estudios epidemiológicos y de intervención a gran escala para determina la asociación y la causalidad.⁸

SAKAKIBARA. H Y COL (2004) Investigaron la asociación entre los niveles de fibrinógeno y los factores de riesgo cardiovascular en sujetos japoneses aparentemente sanos, teniendo en cuenta la proteína C reactiva (PCR). Midieron fibrinógeno plasmático y PCR sérica de 2.706 participantes en un estudio anual, en Matsukawa, Nagano, Japón. Se analizaron un total de 2355 sujetos (816 hombres y 1 539 mujeres) después de excluir a personas con antecedentes de diabetes mellitus, enfermedades del corazón o un derrame cerebral. Finalmente demostraron que los niveles de fibrinógeno plasmático se correlacionan con factores de riesgo cardiovascular convencionales, incluso después de ajustar por los niveles de PCR. Las personas que presentaban factores de riesgo cardiovascular tendían a tener mayores niveles de fibrinógeno plasmático, lo que sugiere que concentraciones elevadas de fibrinógeno plasmático y la presencia de factores de riesgo pueden aumentar aún más el riesgo de que el desarrollo de aterotrombosis y

la subsecuente enfermedad cardiovascular a través del sistema de coagulación de la sangre.⁹

LIM. J Y COL (2005) Estudiaron la relación que puede existir entre la severidad de la infección periodontal con la presencia de mayor número de placas agudas y extensión de la enfermedad coronaria en pacientes con Síndrome Coronario

Agudo (SCA) para lo cual se evaluó a 43 pacientes consecutivos con diagnóstico de SCA periodontalmente además de practicarle una coronariografía. Concluyendo que la periodontitis severa se asoció a un número mayor de placas agudas y a una mayor extensión de la enfermedad coronaria en pacientes con SCA.¹⁰

CANSECO-AVILA. L Y COL (2006) Demostraron que la evidencia que emerge de estudios epidemiológicos permite considerar al fibrinógeno como un fuerte, consistente e independiente indicador o factor de riesgo cardiovascular y por todas estas implicaciones, analizaron la evidencia fisiopatogénica y epidemiológica para identificar direcciones que permitan establecer si el Fibrinógeno como factor o indicador de riesgo es el vínculo perdido entre la enfermedad cardiovascular y los factores clásicos de riesgo. Concluyeron que del análisis de los estudios revisados se sugiere fuertemente que el Fibrinógeno es un importante e independiente indicador de riesgo cardiovascular asociado a factores de riesgo convencionales y polimorfismos genéticos.⁵

OFFENBACHER S. Y COL (2006) Propusieron el término síndrome periodontitis-aterosclerosis (PAS) como un nuevo término diagnóstico para describir la condición de aquellos pacientes que tengan EP como factor de riesgo para ECV. La evidencia actual describe de manera preliminar un conjunto de síntomas y signos clínicos asociados con este síndrome. Sugieren que se hagan estudios considerables para que este síndrome pueda ser considerado como un diagnóstico definitivo y así se puedan formular planes de tratamiento exitosos para minimizar los efectos nocivos de la periodontitis sobre el sistema cardiovascular.¹¹

GE S. Y COL (2006) Investigaron la correlación entre periodontitis crónica moderada y severa y la enfermedad coronaria del corazón, así como el papel de fibrinógeno en los mecanismos responsables. Evaluaron 95 sujetos quienes eran sistémicamente sanos, o pacientes con enfermedad coronaria con o sin periodontitis. Los 4 grupos fueron el grupo control sano (CS), grupo periodontitis crónica moderada o severa (PMS), el grupo de enfermedad cardíaca coronaria (EC) y el grupo PMS coexistido con ECC grupo (PMS + EC). Los niveles de fibrinógeno del grupo PMS y EC + PMS fueron significativamente mayores que la de los controles sanos ($P < 0,01$). Los pacientes con periodontitis crónica moderada a severa eran más propensos a tener enfermedad coronaria en comparación con los controles sanos periodontalmente ($OR = 2,527$, $P = 0,047$) tras ajustar para la presión arterial e índice de masa corporal. Concluyeron que la periodontitis crónica moderada y severa puede ser un factor de riesgo de enfermedad coronaria y que el fibrinógeno puede ser una de las bases biológicas que une periodontitis con la enfermedad coronaria.¹²

KAKAFIKA. A Y COL (2007) Analizaron estudios para mencionar que aún no existe algún fármaco que específicamente reduzca los niveles de fibrinógeno plasmático, por lo tanto no hay pruebas de intervención que demuestren que la reducción de los niveles de fibrinógeno plasmático se traducirán en una disminución en el riesgo de eventos vasculares, y que también dicho ensayo no existirá mientras no sea descubierto o diseñado un agente específico..¹³

HUMPHREY L. Y COL (2008) Hicieron un meta-análisis de estudios para evaluar en resumen si la patología periodontal (separada en categorías) es un factor de riesgo independiente para la cardiopatía coronaria incidente, encontraron 7 artículos de buena calidad de 7 estudios de cohortes, en varios de ellos se encontró que la enfermedad periodontal se asocia de manera independiente con un mayor riesgo de cardiopatía coronaria (CHD). Concluyeron que la enfermedad periodontal es un factor de riesgo o puede considerarse como un marcador de cardiopatía coronaria, y es independiente de los factores de riesgo tradicional para CHD incluyendo el estatus

socioeconómico. Se justifican las investigaciones adicionales en esta área de la salud.¹⁴

BOUTOUYRIE. P Y COL (2008) Evaluaron la relación entre la periodontitis y el cálculo del riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular en una población de adultos en Francia. Emplearon 2144 adultos dentados de un estudio previo llamado “First National Periodontal and Systemic Examination Survey (NPASES I). Los sujetos recibieron una evaluación periodontal clínica completa así como la evaluación de riesgos cardiovasculares usando test de laboratorio, cuestionarios y diagnósticos estándar. Hallaron que el riesgo cardiovascular independiente de la edad incrementa con las diferentes categorías de la enfermedad periodontal, de 0.52 (sano) a 1.26 (leve), 1.69 (moderado) y 2.83 (severo). El riesgo de la mortalidad cardiovascular a 10 años (%), de 0.87 (sano) a 1.83 (leve), 2.46 (moderado) and 3.94 (severo), $p < 0.001$. nuestros datos mostraron una asociación entre la severidad de la periodontitis y el riesgo de muerte cardiovascular.¹⁵

KARNOUTSOS. K Y COL (2008) Mencionan en un artículo de revisión que actualmente existen pruebas que permiten una interpretación de la periodontitis como un factor de riesgo para la aterosclerosis y la enfermedad coronaria, pues estas tienen un fuerte componente inflamatorio y es mucho más que la simple acumulación de lípidos en las paredes vasculares. Además menciona que la evidencia apoya la premisa que la periodontitis conduce a la exposición sistémica de las bacterias orales y que la resultante de la producción de mediadores de la inflamación es capaz de iniciar los mecanismos de apoyo asociados al desarrollo de la aterosclerosis y la enfermedad coronaria. Concluyen que en el futuro la enfermedad periodontal puede añadirse a la lista de los factores que son utilizados para evaluar a los pacientes de perfil de riesgo de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular.¹⁶

SLAVICEK. G Y COL (2009) En una conferencia de consenso donde participaron autores de diferentes artículos dirigidos a encontrar la relación causal entre la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y la periodontitis y

las consecuencias clínicas de su tratamiento, llegaron a la conclusión que la periodontitis es un factor de riesgo para la ECV, pero que la relación causal directa aún no está identificada, la activación de proteínas de señalización conduce a la cascada de reacciones de la respuesta inmune e inflamatoria. Las diferentes especialidades de la odontología deben considerar seriamente a la enfermedad periodontal crónica, y se requiere que el diagnóstico y elección del plan de tratamiento debe ser hecha tomando en cuenta los cuidados y manejo médicos generales. Finalmente demostraron la necesidad de investigaciones sistemáticas, incluyendo controles clínicos estandarizados y estudios de cohorte prospectivos.¹⁷

THAKARE. K Y COL (2009) Dado que es sabido que la PCR juega un rol importante en la patogénesis de la aterosclerosis, realizaron este estudio para evaluar los niveles séricos de PCR en pacientes con periodontitis con o sin aterosclerosis. Evaluaron un total de 45 pacientes, 15 con periodontitis crónica con aterosclerosis (grupo A), 15 con periodontitis crónica sin ninguna historia de enfermedad sistémica (grupo B), y 15 individuos clínicamente sanos sin ninguna historia de enfermedad periodontal ni sistémica (grupo C) dentro de un rango de edad entre 30 a 55 años. En los tres grupos se evaluaron: Índice de placa, índice de sangrado papilar, profundidad al sondaje, nivel de adherencia clínica y nivel radiográfico de hueso alveolar marginal. Concluyeron, a pesar de las limitaciones que presenta este estudio, que la periodontitis puede añadir la carga inflamatoria del individuo y esto puede dar como resultado el incremento del riesgo para aterosclerosis, basado en las concentraciones séricas de PCR.³

GANI. D Y COL (2009) Investigaron los niveles sistémicos de marcadores de inflamación de la enfermedad cardiovascular como la PCR y la IL-6 en pacientes con periodontitis crónica, en comparación con individuos periodontalmente sanos. Se evaluaron un total de 42 sujetos, todos sin ninguna otra enfermedad sistémica, entre hombres y mujeres de aproximadamente 30 años y se clasificaron en grupos: control sano (grupo I, n=14), periodontitis crónica localizada (grupo II, n=14) y periodontitis crónica generalizada (grupo III, n =14). Concluyeron que la periodontitis resulta en

elevados niveles sistémicos de PCR y IL-6. Estos elevados factores inflamatorios pueden incrementar la actividad inflamatoria en lesiones ateroscleróticas y potencialmente incrementar el riesgo para eventos cardiovasculares.¹⁴

DHADSE. P Y COL (2010) Revisaron estudios observacionales (casos y controles, cohortes, transversales), epidemiológicos e intervencionales de las últimas dos décadas, sin considerar otras condiciones sistémicas como enfermedad cerebrovascular, complicaciones del embarazo, EPOC, complicaciones de Diabetes mellitus, osteoporosis, etc. Se incluyó una revisión de la patogénesis de la aterosclerosis ATH y su relación con la infección periodontal como factor de riesgo para su desarrollo, ya que la ATH supone un alto grado de inflamación crónica y además representa mayor riesgo para el desarrollo de la enfermedad isquémica. Concluyeron que según los estudios epidemiológicos evaluados es clara la relación que existe entre la EP y ECV y que la evaluación profesional de la salud oral puede identificar pacientes que no son conscientes del riesgo que presentan para desarrollar serias complicaciones como resultado de ECV, y a quienes necesitan tratamiento médico.¹³

LOMINADZE. D Y COL (2010) En una revisión y discusión de datos experimentales, demuestran que un aumento en el contenido de fibrinógeno puede dar lugar a efectos nocivos significativos en la microcirculación. Estos sucesos pueden conducir al aumento en la unión de Fibrinógeno al endotelio vascular y a una trombogénesis mejorada. Por último, destacan la importancia clínica potencial del incremento del contenido de Fibrinógeno en sangre. La comprensión de los mecanismos de los efectos destructivos de Fibrinógeno exacerbando las complicaciones de la disfunción vascular en las enfermedades cardiovasculares debe permitir el desarrollo de intervenciones que disminuyan estas complicaciones.¹⁸

CHEN, ET AL (2010) Investigaron los niveles sistémicos y locales de factor activador de plaquetas (FAP), que es un potente mediador pro inflamatorio implicado en la fisiopatología cardiovascular en adultos no fumadores con

periodontitis con o sin enfermedad coronaria (EC). Examinaron 87 voluntarios, de los cuales 25 eran pacientes con periodontitis, 19 con periodontitis y con EC, 19 pacientes con EC y 24 controles sanos. Recolectaron fluido crevicular gingival (FCG) y sangre venosa, los niveles de FAP fueron medidos con un ensayo de inmunoabsorción enzimática. En conclusión, este estudio pudo demostrar que en pacientes con periodontitis, el mediador inflamatorio FAP es liberado dentro del suero al menos en el mismo rango que para los pacientes con EC. Sin embargo, no se observaron efectos aditivos cuando ambas condiciones estaban presentes.¹⁹

PORTLLES. E (2010) Identifico la frecuencia y porcentaje de aquellos pacientes que tienen Periodontitis Crónica asociada a Placa Bacteriana en una muestra de pacientes con Enfermedad Cardiovascular con el uso de una fuente secundaria (Historias Clínicas). Se consultaron 172 Historias Clínicas Médicas con el debido diagnóstico médico de Angina de Pecho, Infarto de Miocardio y Enfermedad Coronaria Crónica, todas ellas del Departamento de Cardiología del Centro Médico Naval “Cirujano Mayor Santiago Távara”, con esta muestra se consultaron las Historias Clínicas Odontológicas en la cual se observaron los siguientes resultados: 33,7% presentaban un diagnóstico de Periodontitis Crónica y 66,3% no presentaba ningún diagnóstico periodontal. Concluyó que existe una baja prevalencia de periodontitis crónica en pacientes con enfermedad cardiovascular relacionada a aterosclerosis.²⁰

COLONIA-GARCIA. A Y COL (2011) Realizaron una revisión narrativa acerca del impacto de la terapia periodontal mecánica y farmacológica sobre la función endotelial y sobre la disminución de sustancias pro-inflamatorias marcadoras de riesgo cardiovascular como la PCR y los niveles séricos de IL-6. Concluyeron que la enfermedad periodontal es un factor de riesgo modificable, susceptible de ser prevenido y tratado con procedimientos de bajo riesgo, por lo tanto su tratamiento puede ser un componente integral de la cardiología preventiva.²¹

RORIZ. V Y COL (2011) Hicieron unos esclarecimientos sobre asuntos acerca de las enfermedades cardiovasculares y los posibles mecanismos por los

cuales la enfermedad periodontal puede alterar o agravar el curso de esas patologías. Observaron que ambas patologías comparten factores de riesgo comunes, como la edad, el estrés, tabaquismo y, en especial, los niveles elevados de lipoproteínas séricas. Los estudios que revisaron demostraron la posibilidad de exista una interacción entre los microorganismos de la enfermedad periodontal y la formación de placas de ateromas, o la progresión de la aterosclerosis, de forma directa o indirecta. Sin embargo, no fue verificado un acuerdo de cómo es que ocurre la interrelación entre ambas patologías, quedando una necesidad clara de realizar más investigaciones para dilucidar la asociación entre esas enfermedades.²²

PEJCIC. A Y COL (2011) Evaluaron la relación entre la periodontitis y los factores de inflamación sistémica, así como también descubrir si existe una relación entre la severidad de la periodontitis y los periodonto patógenos. Hicieron exámenes clínicos periodontales y medida de los niveles séricos de PCR en 50 pacientes con periodontitis moderada (bolsa <4mm) y severa (bolsa >5mm). El grupo control comprendió 25 sujetos sanos periodontalmente (profundidad al sondaje <2, sin pérdida de inserción). La periodontitis y la presencia de *Porphyromonas gingivalis* están asociadas con la respuesta inflamatoria exagerada expresada con niveles de PCR elevados. La asociación de periodontitis con niveles de PCR se presenta como un factor contribuyente para las ECV y puede ser una posible vía intermediaria en esta asociación.²³

CALLE. C Y COL (2012) Buscaron y analizaron estudios relacionados con la enfermedad periodontal y cardiovascular y la posible relación entre ambas hasta el 2010, las bases de datos utilizadas fueron MedLine vía Pubmed y Embase vía Ovid. Describieron la etiopatogénesis de ambas enfermedades con hincapié en las bases biológicas y moleculares el desarrollo de ambas, y trataron de explicar de manera plausible la interrelación de forma directa mediante la inflamación sistémica y la bacteriemia, y de forma indirecta por compartir características comunes. Llegaron a las conclusiones que a pesar que existe una explicación biológica evidente, la asociación aun es moderada y no está clara la relación de causalidad entre ambas.⁷

LIMA. L Y COL (2012) Evaluaron en un estudio transversal, niveles de plasminógeno y fibrinógeno en sujetos con diagnóstico arteriográfico de enfermedad coronaria arterial (ECA). Se evaluaron muestras de sangre de 17 pacientes con arterias coronarias sanas arteriográficamente (controles), 12 con medio a moderado grado de ateromatosis y 28 con severo grado de ateromatosis. Los niveles de plasminógeno y fibrinógeno fueron medidos por métodos cromogénicos y coagulométricos, respectivamente. Los resultados mostraron que los niveles de fibrinógeno fueron significativamente altos en pacientes con grados severos de ateromatosis comparados con los otros grupos ($p < 0.0001$). Se observó una significativa correlación positiva entre la severidad de la ECA y el incremento en los niveles de fibrinógeno plasmático ($r = 0.50$; $p < 0.0001$) y entre los niveles de fibrinógeno y plasminógeno ($r = 0.46$; $p < 0.0001$). No encontraron diferencia significativa entre los niveles de plasminógeno entre los grupos.⁶

RAMAMOORTHY. R Y COL (2012) Realizaron una revisión de artículos recientes y encontró que la evidencia reciente sugiere que la presencia de la enfermedad periodontal inflamatoria crónica puede afectar significativamente las condiciones de salud sistémicas como enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular o resultados adversos del embarazo. Proteína C-reactiva (PCR) es una proteína de la fase aguda cuya medición refleja el grado de respuesta de fase aguda. La confirmación experimental de esta relación sumaría a las opciones disponibles de los médicos y profesionales de salud pública una opción viable y menos costosa para el control de la epidemia de enfermedades cardiovasculares.²⁴

2.2 BASES TEÓRICAS

2.2.1 ENFERMEDAD PERIODONTAL

Las infecciones periodontales son un conjunto de enfermedades que, localizadas en la encía y las estructuras de soporte del diente (ligamento y hueso alveolar), están producidas por ciertas bacterias provenientes de la placa subgingival (Fig.1).



Fig. 1. Inflamación gingival intensa con abundantes depósitos bacterianos.

Las bacterias anaerobias gramnegativas más importantes y prevalentes en el área subgingival son el *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Prevotella intermedia* (Pi) y *Tannerella forsythensis* (Tf). Estas bacterias tienen un importante papel en el comienzo y posterior desarrollo de la periodontitis participando en la formación de la bolsa periodontal, destrucción del tejido conectivo y reabsorción del hueso alveolar a través de un mecanismo inmunopatogénico. Una vez establecida la periodontitis, se forma un infiltrado inflamatorio constituido por diferentes tipos celulares como macrófagos y linfocitos, que producirán distintos subtipos de citoquinas, mediadores biológicos responsables de la inmunopatología de diversas enfermedades (Tabla 1) (Fig.2).



Fig. 2. Periodontitis crónica.

| TABLA 1.- INFECCIONES | |
|------------------------------|--------------------------------------|
| Polimicrobianas | (3-6 especies) |
| Mixtas | (aerobios, facultativos, anaerobios) |
| Inespecíficas | Igual clínica diferente etiología |
| Oportunistas | Flora de la placa dental |

La mayor parte de los microorganismos encontrados en la naturaleza crecen sobre las superficies en forma de Biofilm, siendo la placa dental un claro ejemplo del mismo. Actualmente se sabe que el fenotipo que expresan las bacterias al crecer sobre una superficie es diferente a cuando lo hacen de forma planctónica. Esto va a tener una importante relevancia clínica, especialmente debido al incremento en la resistencia de los Biofilms a los agentes antimicrobianos²⁵.

La formación de un Biofilm pasa por una serie de fases, que comienzan con la adsorción de moléculas del huésped y bacterianas a la superficie del diente para formar la llamada película adquirida, que permite que los microorganismos transportados de forma pasiva hasta ella interactúen mediante fuerzas de atracción de Van der Waals y fuerzas de repulsión y atracción electrostáticas, para crear una unión débil. Posteriormente esta unión se refuerza mediante la aparición de fuertes interacciones mediadas por moléculas específicas en la superficie de las bacterias (adhesinas) con los

receptores complementarios de las mismas en la película dental. Con el paso del tiempo, los fenómenos de coagregación de nuevos colonizadores y los de multiplicación permitirán la adhesión firme de las bacterias a la superficie dental.²⁶

La expresión clínica de los diferentes cuadros de periodontitis dependerá de la interacción entre factores del hospedador, ambientales y del agente microbiológico. Un ambiente favorable y factores genéticos positivos determinan la diferente susceptibilidad del individuo, y no sólo eso, sino también la distinta severidad de los cuadros clínicos, la tasa de progresión, la recidiva y la aleatoria respuesta a la terapéutica. Por lo tanto, la microbiota bacteriana periodonto patógena es necesaria pero no suficiente para que exista enfermedad, siendo necesaria la presencia de un hospedador susceptible.²⁷

Hay estudios epidemiológicos que han demostrado una asociación significativa entre la gravedad de las enfermedades periodontales, la cantidad de placa dental y el grado de higiene bucal, existiendo una relación causa-efecto entre la formación y el acúmulo de placa dental y el desarrollo de la gingivitis. En este sentido son importantes los estudios de Löe²⁸ (1965), en Dinamarca sobre la gingivitis experimental en los que demostró una asociación significativa entre acúmulo de placa bacteriana y gingivitis en los 21 días que duró el experimento. El cuadro clínico de la gingivitis desapareció al reiniciar los métodos de higiene bucal y control de placa. Posteriormente, Lindhe²⁹ (1973) demostró en perros beagle, con otro estudio longitudinal la periodontitis experimental.

En estado de buena salud hay un equilibrio entre la agresión de bacterias y la resistencia del hospedador. Al romperse este equilibrio, bien sea por un aumento del número y/o virulencia de los gérmenes o bien por una disminución de las defensas, surge la enfermedad. Por ello, las enfermedades se han clasificado en gingivitis, limitadas a la encía y periodontitis, extendidas a tejidos más profundos, destruyendo la inserción de tejido conectivo al cemento, formando bolsas, reabsorbiendo el hueso alveolar, movilizándolo y finalizando con su caída. Al actuar sobre el tejido conectivo, las

bacterias provocan una serie de reacciones inflamatorias e inmunológicas en el hospedador que se traducen en un cúmulo de células asociadas a la activación de procesos de destrucción periodontal. Los estudios longitudinales sugieren un curso episódico en la progresión de la enfermedad caracterizado por fases de quietud y exacerbación, estando representadas las primeras por un reposo y las segundas por signos de destrucción tisular. Estos episodios de destrucción periodontal están asociados a distintos cambios en la población celular que confirma el infiltrado inflamatorio localizado en el tejido conectivo subepitelial (neutrófilos, macrófagos, linfocitos, células plasmáticas, etc.).³⁰

A partir de la década de los 90 se ha postulado que en la patogénesis de las enfermedades periodontales ocupan un especial protagonismo, por un lado, los factores predisponentes del hospedador (como la falta de higiene oral, edad, factores sistémicos como el tabaco, diabetes, predisposición genética, alteración de las defensas, etc.) y por otro lado, los factores microbianos que influyen en la periodontopatogenicidad de los gérmenes (como son los factores específicos de adherencia bacteriana).

En el momento del nacimiento, la cavidad oral es estéril, aunque rápidamente se inicia la colonización bacteriana, constituyéndose la llamada flora microbiana oral o microbiota, donde cohabitan aerobios, anaerobios estrictos (65%), especies saprófitas y patógenas. El equilibrio (eubiosis) puede alterarse por factores exógenos o endógenos con lo que se presenta la enfermedad (disbiosis).

La placa bacteriana localizada en el margen gingival (supra y subgingival) es la iniciadora de la enfermedad, en mayor medida por supuesto la subgingival que tiene un mayor contacto con los tejidos de soporte del diente. Esta última placa está formada por bacterias anaerobias, Gram negativas, formas móviles y espiroquetas, localizadas en un área donde se dan condiciones muy favorables (bolsa, anaerobiosis, PH, potencial óxido-reducción, menor autoclisis, etc). Así pues, la microbiota es polimicrobiana y mixta siendo las

enfermedades muchas veces consecuencia de asociaciones bacterianas complejas (Tabla 2).

TABLA 2.- CARACTERÍSTICAS DE LA FLORA ORAL

FLORA MUY COMPLEJA

- Heterogénea
- Múltiples especies ~ 300 especies
- Diferentes ecosistemas
- Cuantiosa
- Específica
- Dinámica
- OPORTUNISTA**

2.2.1.1 CLASIFICACION DE LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES

Durante muchos años, la Asociación Americana de Periodoncia ha clasificado las enfermedades periodontales en gingivitis y periodontitis (suave, moderada, severa y refractaria), en función de la región periodontal afectada. En 1989 en el World Workshop on Clinical Periodontics se estableció una nueva clasificación caracterizada por la incorporación de nuevas entidades nosológicas (Tabla 3).

TABLA 3.- CLASIFICACIÓN DEL WORD WORKSHOP, 1989

A. GINGIVITIS

- a. Asociada a placa.
- b. Gingivitis ulcerativa necrotizante aguda (GUNA).
- c. Gingivitis inducida por hormonas esteroideas.
- d. Agrandamientos gingivales inducidos por medicamentos.
- e. Gingivitis asociada a desórdenes sanguíneos, deficiencias nutricionales, tumores, factores genéticos, infecciones víricas.
- f. Gingivitis descamativa.

B. PERIODONTITIS

- a. Periodontitis del adulto.
- b. Periodontitis de comienzo temprano:
 - i. Periodontitis prepuberal:
 - 1.1. Localizada
 - 2.2. Generalizada
 - ii. Periodontitis juvenil
 - 1.1. Localizada
 - 2.2. Generalizada
- c. Periodontitis asociada a enfermedades sistémicas
- d. Periodontitis ulcerativa necrotizante
- e. Periodontitis refractaria

Posteriormente, en el Primer Workshop Europeo de Periodoncia (1993) se propone una clasificación más simple de las enfermedades periodontales basada principalmente en los factores causales asociados a las mismas y en la diferente respuesta del hospedador (Tabla 4).

| TABLA 4.- CLASIFICACIÓN EUROPEAN WORKSHOP, 1993 | |
|--|---------------------------------------|
| A. DESCRIPTORES PRIMARIOS | |
| a. | Periodontitis del adulto. |
| b. | Periodontitis de aparición temprana. |
| c. | Periodontitis necrotizante. |
| B. DESCRIPTORES SECUNDARIOS | |
| a. | Distribución de la dentición. |
| b. | Ritmo de progresión. |
| c. | Respuesta al tratamiento. |
| d. | Relación con enfermedades sistémicas. |
| e. | Características microbiológicas. |
| f. | Grupo étnico. |
| g. | Otros factores. |

Estas clasificaciones han sido ampliamente empleadas tanto por clínicos como por investigadores, sin embargo, presentan una serie de fallos. De este modo, en la clasificación del International Workshop, de 1989, existe un solapamiento entre las diferentes categorías, destaca la ausencia de la enfermedad gingival, se hace un énfasis inadecuado en la edad de comienzo de la enfermedad así como en las tasas de progresión y la existencia de unos criterios de clasificación inadecuados. Por otro lado, la clasificación Europea de 1993 carece de los detalles necesarios para la adecuada identificación del gran espectro de enfermedades periodontales que se encuentran en la práctica clínica. Por ello, en el World Workshop in Periodontics de 1996 se enfatiza la necesidad de revisar las clasificaciones existentes y crear una nueva. En 1997, la Asociación Americana de Periodoncia decide formar un comité encargado de esta tarea, y es en el International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions (1999) cuando se aprueba la clasificación propuesta por dicho comité. (Tabla 5).

Tabla 5. Clasificación de las enfermedades y situaciones periodontales del año 1999

| CLASE | CUADRO CLINICO |
|-------|---|
| I | Enfermedades gingivales |
| II | Periodontitis crónica (local/generalizada) |
| III | Periodontitis agresiva (local/generalizada) |
| IV | Periodontitis como manifestación de una enfermedad sistémica |
| V | Enfermedades periodontales necrotizantes |
| VI | Abscesos del periodonto |
| VII | Lesiones combinadas endodónticas- periodontales |
| VIII | Transtornos y situaciones condicionadas por el desarrollo |

Clasificación de las enfermedades y situaciones periodontales del año 1999

2.2.1.2 ENFERMEDADES GINGIVALES

Enfermedades gingivales inducidas por placa

El término “enfermedades gingivales” se emplea para definir el patrón de signos y síntomas de diferentes enfermedades localizadas en la encía. Todas ellas se caracterizan por presentar placa bacteriana que inicia o exacerba la severidad de la lesión, ser reversibles si se eliminan los factores causales y por tener un posible papel como precursor en la pérdida de inserción alrededor de los dientes. Clínicamente se aprecia una encía inflamada, con un contorno gingival alargado debido a la existencia de edema o fibrosis, una coloración roja o azulada, una temperatura sulcular elevada, sangrado al sondaje y un incremento del sangrado gingival. Todos estos signos están asociados a periodontos con niveles de inserción estables sin pérdidas de inserción, o estables aunque en periodontos reducidos ³¹(Fig. 3).



Fig. 3. Inflamación gingival en el sector anterior superior

La gingivitis inducida por placa es una inflamación de la encía debida a la localización de bacterias en el margen gingival, y que posteriormente se puede extender a toda la unidad gingival. Los hallazgos clínicos característicos son el eritema, edema, sangrado, sensibilidad y agrandamiento. Su severidad puede verse influenciada por la anatomía dentaria así como por las situaciones restauradoras o endodónticas de cada caso (Fig.4).



Fig. 4. Inflamación gingival intensa con abundantes depósitos bacterianos.

Los estudios microbiológicos en las gingivitis no son nada concluyentes, pero la presencia de *P. intermedia* en grandes cantidades, es algo sugestivo en la etiología, aunque no puede negarse que la presencia y persistencia de placa que albergan numerosas bacterias que se encuentran aumentadas en número, sugieren que un "pool bacteriano" sea la causa principal, porque existen muchos factores que la predisponen o agravan.

De manera general, se puede esquematizar la etiopatogenia de las gingivitis de la siguiente manera: persistencia de biopelícula de placa dental (sustrato); presencia en ésta de bacterias con pocos o muchos factores de virulencia (lesión tisular); penetración de algunas de ellas a los tejidos (invasión tisular)

(Blix, y cols, 1992; Sandro y cols (1993) y Duncan y cols, 1993), donde se dificulta la fagocitosis; reacción inflamatoria, con vasodilatación, leucocitos, plasmocitos, linfocitos y otras células defensivas (reacción defensiva) que sustituyen el tejido gingival normal por tejido granulomatoso; edema y exudado gingival (reacción tisular).³²

2.2.1.3 PERIODONTITIS CRONICA

La academia Americana de Periodontología (AAP), en 1989, describió la periodontitis de aparición tardía como un grupo de periodontitis frecuente, grave y de progreso lento que se caracterizaban por una manifestación clínica en edades adultas³³. En el año de 1999, el Taller Internacional para la clasificación de la enfermedad periodontal y sus condiciones, organizado por la (APP) se sugirió el termino de periodontitis crónica que era menos limitante, en relación con la edad cuando se hablaba de periodontitis de aparición tardía y señalaron que, ningún sistema de clasificación de la periodontitis debería estar basado en la edad del paciente y en el tiempo de presentación sino solo en los antecedentes, hallazgos clínicos, radiográficos y de laboratorio³⁴.

Los signos clínicos característicos de la periodontitis incluyen pérdida de inserción clínica, pérdida de hueso alveolar, formación de bolsas periodontales e inflamación gingival. A esto se puede asociar un sobrecrecimiento o recesión gingival, sangrado al sondaje, movilidad dentaria aumentada, supuración, pudiendo llegar a la pérdida dentaria. En los casos de periodontitis crónica la infección progresa de forma continua o en picos de actividad¹⁶.

Según su extensión puede clasificarse en:

- Localizada, si están afectadas menos de un 30% de las localizaciones.
- Generalizada, si más del 30% de las localizaciones están afectadas.

Según su severidad se define:

- Periodontitis leve: cuando las pérdidas de inserción clínica son de 1 a 2 mm.

- Periodontitis moderada: si las pérdidas de inserción se encuentran entre 3 y 4 mm.
- Periodontitis severa: ante pérdidas de inserción clínica mayor o igual a 5 mm.³⁵

Los conceptos actuales demuestran que la infección bacteriana es la primera causa de la enfermedad, siendo la placa el factor iniciador de la misma, sin embargo, los mecanismos de defensa juegan un papel fundamental en su patogénesis (Fig. 5).



Fig. 5. Intensa inflamación y los grandes depósitos de placa y cálculo

2.2.1.3.1 CLASIFICACION

Las afecciones periodontales se han clasificado de muchas maneras, y una de las formas es de acuerdo a su naturaleza u origen, y en este sentido, tenemos que pueden ser:

- **Endógenas**, que son afecciones producidas por bacterias de la microbiota bucal, es decir bacterias comensales que habitan normalmente algunos sitios de esta cavidad, y generalmente se citan a las afecciones causadas por *P. intermedia*, *P. melaninogénica*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium* sp., *Campylobacter sputorum*, *Treponemas* sp., etc.
- **Exógenas**, que serían las producidas por bacterias no habituales de la boca, pero que se instalan en ella producen afecciones de tipo inespecíficas. Son las llamadas infecciones periodontales verdaderas, y son clásicamente producidas por *A. actinomycetemcomitans* y *P. gingivalis*.

- ***Sobreinfecciones periodontales*** donde se aíslan enterobacterias como la *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoneae*, *Candida albicans*, *Pseudomona aeruginosa*, y otras. Estos son también microorganismos exógenos, que no producen afección típica bucal, pero se supone, en base a la gran cantidad de factores de virulencia y a que son patógenos en otros sitios orgánicos, dificulten el tratamiento de estas afecciones.

De manera general y de acuerdo con Haffajee y Socransky (1994), las bacterias más frecuentes en las afecciones periodontales son: *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (A.a.) *Bacteroides forsythus*, *Campilobacter rectus*, *Eubacterium nodatum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus micros*, *Porphyromona gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Streptococcus intermedius* y varias especies de *Treponemas*.³⁶

Otra manera de clasificarlas es de acuerdo a la evolución clínica, y se utilizó hasta hace poco una clasificación que se basaba en la edad de aparición y a la velocidad de su progresión. Según ésta, las periodontitis podían ser de progresión lenta y de progresión rápida, así como periodontitis del adulto y periodontitis de inicio precoz, entre las que tenemos la periodontitis juvenil, prepuberal y otras como la periodontitis rebelde o refractaria y la periodontitis ulceronecrotizante, (consecuencia de la CUNA o infección de Vincent). Armitage Gary, en diciembre de 1999, sugirió cambiar radicalmente la terminología de las enfermedades periodontales y gingivales, lo que fue aceptado, y por ejemplo, lo que era Periodontitis del adulto, se cambió por periodontitis crónica (localizada o generalizada); la periodontitis de inicio precoz por periodontitis agresiva; eliminación de las periodontitis refractarias, y se puede hablar de periodontitis crónica refractaria o periodontitis agresiva refractaria.³⁷

De manera general, se puede afirmar que la periodontitis es una gingivitis que evolucionó a tejidos profundos, causando destrucción de éstos, aunque no toda gingivitis progresa a periodontitis, ya que para que esto suceda, debe acumularse mayor cantidad de irritantes locales (la placa subgingival y su

posterior calcificación son claves para que se dé este proceso), u otro factor local sobreañadido, que permita la instalación y progresión de bacterias, de escasa presencia en los tejidos sanos, con gran cantidad de factores de virulencia. Adicionalmente, el tipo de respuesta orgánica ante estos entes infecciosos, modifica sustancialmente el comportamiento de la afección, ya que se supone que la más leve alteración inmunológica del paciente, originará diferente estado clínico, aunque no se puede dejar a un lado las enfermedades sistémicas y las influencias hormonales (embarazo, terapia anticonceptiva y esteroidea, la pubertad, etc).

2.2.1.3.2 ETIOPATOGENESIS DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

La invasión bacteriana en el tejido epitelial y conectivo, así como la invasión de las toxinas y enzimas líticas hasta el hueso de soporte, explica el daño a este tejido. Adicionalmente, el tipo de respuesta inmunitario debe ser el adecuado (normorespuesta), ya que si hay hiperrespuesta, se elaborarán en exceso una serie de sustancias defensivas como las interleuquinas o citoquinas (linfoquinas si son producidas por linfocitos o monoquinas si provienen de monocitos o de macrófagos). Entre estas sustancias, se puede mencionar la interleuquina 1 alfa (IL-1 α), antes llamada FAO o Factor Activador de Osteoclastos, que alterarán los tejidos de soporte; por el contrario, la hiporespuesta es consecuencia de una alteración celular, donde la fagocitosis puede ser defectuosa o la producción de citoquinas es inadecuada, todo esto llevará a las diferentes formas de manifestarse la enfermedad periodontal.

Con relación a las interleuquinas (interleuquinas), que son más de 13 sustancias usualmente producidas por glóbulos blancos (con las cuales se "comunican", de allí su nombre), sobre todo por linfocitos, monocitos, macrófagos, fibroblastos y otras células, son sustancias que sirven para activar otras células o producir un efecto celular, tal es el caso de las reabsorciones óseas en las enfermedades periodontales, donde las enzimas bacterianas, tipo colagenasa, hialuronidasa, condroitinsulfatasa, lecitinasa y

otras, al contactar con los osteocitos, termina destruyéndolos con la consecuencia que el sistema de Havers queda sin nutrición, y este problema es detectado por los linfocitos T4 (colaboradores), por lo que es necesario destruirlo, y para ello fabrican interleuquina (IL-3) con ese efecto, además también es capaz de reabsorber hueso.

Es por esta razón que muchos clínicos consideran que la destrucción ósea es un efecto, esto es debido a que la destrucción de tejido normal por parte de las bacterias y sus enzimas, como todo tejido muerto, debe ser removido para su reemplazo por tejido funcional, pero para que esto último suceda, se deben eliminar todos los factores patógenos del sitio de la lesión. Las endotoxinas bacterianas, que también tienen efectos negativos sobre los fibroblastos, impiden la recuperación de los tejidos y la perpetuación el daño tisular. Los lipopolisacáridos y productos bacterianos estimulan la producción de citoquinas, aumento en la coagulación, activación de monocitos y liberación de las proteínas de fase aguda como CPR y fibrinógeno.³⁸

El sitio del hueso reabsorbido, es reemplazado por células defensivas como macrófagos, linfocitos, plasmocitos y otros, (tejido de granulación), y se quedan en la zona luchando contra los millones de bacterias que están allí produciendo sus enzimas y toxinas, por lo tanto la respuesta orgánica normal, limita la lesión al periodonto. La hiperrespuesta parece alterar la morfología normal de los tejidos, sin aún comprenderse por que existen diferentes maneras de reacción del huésped.

Durante la enfermedad periodontal se produce una inflamación sostenida por un desequilibrio de la respuesta inmune local. Se ha encontrado hipersecreción de citoquinas IL-1, IL-6, IL-8, Prostaglandina E, PCR y fibrinógeno. Esta hipersecreción puede estar ligada a polimorfismos genéticos que regulan la respuesta inflamatoria.³⁹

En pacientes con periodontitis la liberación de lipopolisacáridos bacterianos (14) desencadena una inflamación con una elevada producción de citoquinas (IL-1, IL-6, quimioquinas), proteínas de fase aguda, moléculas de adhesión

(molécula de adhesión intercelular -ICAM-, molécula de adhesión celular vascular -VCAM-), TNF- α y MCP-1.

Además se evidencia un aumento en el reclutamiento de linfocitos, en la ingesta de lípidos por los macrófagos y en la producción de metaloproteinasas (MMP's)⁴⁰.

La IL-6 es una citoquina pleiotrópica secretada por fibroblastos, células epiteliales y células mononucleares (monocitos-macrófagos) que participa en la coagulación, lo cual puede resultar en el desarrollo de aterosclerosis.⁴¹ La IL-6 y la PCR se relacionan directamente porque la IL-6 es la principal citoquina que regula la expresión hepática de la PCR, y esta última amplifica la respuesta inflamatoria y pro-coagulante. La IL-6 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo-1⁵⁰. El fibrinógeno es la principal proteína plasmática de la coagulación, un cofactor de la agregación plaquetaria y un reactante de fase aguda⁵¹ que se encuentra aumentado en individuos con mayor riesgo de ECV.

La enfermedad periodontal también puede causar liberación de MMP's. La MMP-8 genera mayor destrucción tisular en pacientes con periodontitis y ECV. Los periodontopatógenos pueden sobre-regular la expresión de MMP-9 que digiere componentes estructurales de la matriz extracelular, importante en la patogénesis de la enfermedad vascular⁴².

Con relación a la biopelícula de la placa, ésta es el hábitat ideal de las bacterias bucales, ya que en ella pueden vivir al encontrar un sitio muy pobre en oxígeno, con grandes nutrientes y excelente humedad y temperatura, y lo más importante, protegidas no sólo del ataque de las células defensivas orgánicas y de los anticuerpos, sino también del fluido o líquido gingival y la acción antibacteriana de la saliva, ya que al gran cantidad de mutano y dextrano o dextrán, que se acumula en este tipo de placa, dificulta en gran modo la difusión de la saliva hacia el interior de ésta. (Fig. 6)



Fig. 6. Periodontitis crónica asociada a mala higiene bucodental deficiente en un varón japonés de 45 años médicamente sano. La inflamación, la retracción gingival y la pérdida de inserción son más evidentes en el área mandibular anterior.

El tártaro, por su fuerte adherencia al cemento radicular, causa irritación al epitelio gingival ya que alberga gran cantidad de bacterias en sus irregularidades donde pueden libremente producir sus enzimas líticas y toxinas que van a destruir los tejidos periodontales. Adicionalmente, el tártaro está casi siempre cubierto de una capa de placa que con el tiempo se calcificará dejando atrapadas grandes cantidades de bacterias gramnegativas que al morir, liberarán endotoxinas que pueden quedar libres al retirarse tártaro parcialmente.⁴²

Según Mombelly y cols (1995), el tártaro no es la principal causa de periodontitis, pero coadyuva en su perpetuación, ya que representa un sitio excelente para la retención bacteriana, y también dificulta su eliminación durante el cepillado. La eliminación cuidadosa de la placa que yace sobre el tártaro, da como resultado, mejoría clínica de la sesión periodontal (Nyman y cols, 1995). (Fig. 7)



Fig. 7. Calculo dental

Como se ha podido observar, las bacterias más factores locales y a veces sistémicos, juegan papel primordial en la génesis y evolución de la enfermedad periodontal, donde el destartaje cuidadoso o un tratamiento quirúrgico que facilite la eliminación de todos los irritantes locales, siguen siendo la mejor elección, ya que hay que eliminar totalmente el sarro y la placa dental para acabar con las bacterias que en ellos se alojan. Adicionalmente, la eliminación del tejido de granulación, es necesario para eliminar muchas bacterias que han invadido las células gingivales.⁴²

Según Genco y cols., 1990, el tratamiento de las periodontitis está dirigido primordialmente a la reducción de las bacterias subgingivales, así como la eliminación de la inflamación periodontal, asociada casi siempre a la profundidad del saco, y las estabilización y ganancia del nivel de la inserción epitelial⁴³. Llavaneras, Ana, (1994), también hace énfasis en la supresión de las bacterias periodontopatógenas y en el control del origen de la infección.⁴⁴

Actualmente se acepta que las diferentes formas de periodontitis se deben más que todo a la ruptura del equilibrio hospedador-bacterias, que se manifiesta con diferentes grados de destrucción y migración dentaria con prevalencia en diferentes grupos etarios, como ya se anotó.

La mayoría de los pacientes con periodontitis inducida por placa presentan la forma crónica. Las principales características y manifestaciones clínicas de la periodontitis crónica se resumen en la tabla 6. El paciente típico tiene más de 30 años y presenta importantes depósitos de placa y cálculo asociados a presencia de inflamación gingival, bolsas periodontales y pérdida de inserción. En la mayoría de los casos la enfermedad progresa lentamente, aunque pueden presentarse episodios cortos de pérdida rápida de inserción. Aunque la periodontitis crónica puede presentarse de manera localizada o generalizada, las dos formas parecen ser idénticas en cuanto a su etiología y patogenia⁴⁶.

Tabla 6. Principales manifestaciones clínicas y características de la periodontitis crónica (clasificación de 1999)⁴¹

- Más prevalente en adultos, aunque puede presentarse en niños y adolescentes
- El volumen de destrucción está en consonancia con la presencia de factores locales
- El cálculo gingival es un hallazgo frecuente
- Se asocia a una flora bacteriana variable
- Velocidad de progresión lenta o moderada, aunque pueden presentarse episodios de progresión rápida
- Puede asociarse a factores locales predisponentes (p. ej. Factores relacionados con el diente o iatrogenia)
- Puede ser modificada por enfermedades sistémicas y/o asociarse a ellas (p. ej. Diabetes mellitus)
- Puede ser modificada por otros factores distintos de las enfermedades sistémicas, como el tabaco y el estrés emocional.

2.2.1.3.3 DIAGNÓSTICO

El término diagnóstico es usado en Periodoncia como una descripción o definición del estado de salud de los tejidos periodontales y es base de información, tal como está descrito abajo, que debe ser deducido durante la fase de examinación y ser registrado en la Historia del paciente⁴⁵.

Se debe de diferenciar entre el diagnóstico clínico visual, el radiológico y el microbiano.

- Diagnóstico clínico visual:

Se basa en el índice de sangrado al sondaje (BOP, Bleeding on Probing), la profundidad de sondaje y, en cierta medida, en el sondaje exploratorio de la superficie dentaria (palpación de los depósitos duros).. Debe señalarse que las mediciones de la profundidad del sondaje, siempre que no se usen como el criterio principal para establecer la gravedad de la periodontitis, son una pieza útil de información. La profundidad del sondaje se mide con una sonda periodontal y es la distancia entre el margen gingival y el fondo del surco. La profundidad del sondaje tiene gran importancia porque proporciona una valoración útil de la localización y el tamaño del principal hábitat (bolsas periodontales) de las bacterias subgingivales⁴⁶.

El Examen Periodontal debe incluir la siguiente secuencia de pasos:

- 1.- Evaluación General incluyendo una Historia de Salud (Por ej. necesidad de premedicación, alergias, adicción al tabaco, etc.)
- 2.- Consideración de las molestias principales del paciente.
- 3.- Inspección de toda la mucosa oral.
- 4.- Examen Clínico de los tejidos periodontales. Las características de los tejidos gingivales que deben ser evaluadas incluye:
 - a) COLOR* (ej. Distribución de rubor)
 - b) FORMA (que incluye términos como tamaño*, contorno*, contorno, arquitectura, topografía mucogingival anormal)
 - c) CONSISTENCIA* (si es firme o edematosa)
 - d) TEXTURA SUPERFICIAL* (ej. punteado o liso)
 - e) POSICION* (ej. retracción o agrandamiento)
 - f) SANGRADO* (ej. fácil sangrado en respuesta al sondaje)
 - g) EXUDADO (ej. pus o purulencia)
 - h) DOLOR*

El Examen Periodontal debe incluir sondaje con retracción y evaluación de furca, evaluación de movilidad dentaria y prueba de vitalidad donde sea apropiado⁴⁶. Hay un sinnúmero de sistemas para designar la movilidad dentaria incluyendo los mostrados a continuación.

PROFUNDIDAD AL SONDAJE (PAS)

Cabe recordar que el espacio que se forma alrededor de los dientes, entre la encía y la superficie radicular, representa nuestro punto principal de análisis. Este espacio puede ser considerado un “surco” o una “bolsa periodontal”. Aunque estudios en animales demostraron que este espacio en ausencia total de placa bacteriana no existía, en los humanos siempre estará presente y por lo tanto su medición ha sido tema de debate.

Para hablar de profundidad sondable es necesario analizar cuidadosamente la unidad de medida que utilizamos y existe una limitación importante al medir el espacio entre la encía y el diente, y es que los espacios se miden como área o por el volumen que pueden ocupar. Pero este no es el caso del espacio del surco periodontal, ya que utilizamos una medida lineal en un solo plano y tomado en seis sitios de los dientes. Aún así, debe ser calculada cuidadosamente en milímetros, tomando como referencia el margen gingival, que en la mayoría de casos coincide con la línea amelocementaria (CEJ) o ligeramente coronal a esta. Cuando el margen esta apical a la CEJ, se denomina una recesión de tejido marginal y este es uno de los resultados de la pérdida de inserción (Figura 8).

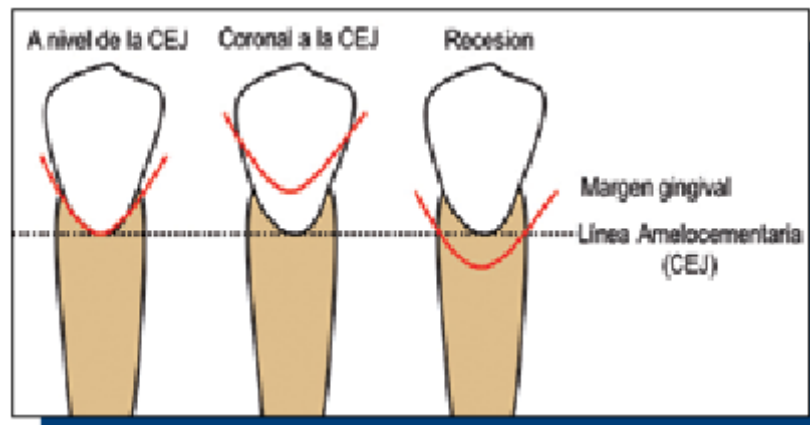


Fig. 8. Esquema representativo de la posición del margen gingival en relación a la línea amelocementaria

Como la determinación de la posición del margen gingival es dependiente de un punto de referencia fijo (CEJ), es necesario definir una nueva referencia cuando esta ha desaparecido. Es preciso consignar cuál fue el punto de

referencia nuevo, sea una restauración, el margen de una corona o incluso desde borde oclusal. En recesiones vestibulares que involucran abfracciones es posible trazar una línea imaginaria desde las superficies proximales (Figura 9).



Fig.9. Imagen fotográfica que muestra casos en donde es necesario identificar un punto de referencia para medir el margen gingival.

El surco periodontal se define como el espacio alrededor de los dientes entre la encía marginal y la superficie del diente y que está limitado en su parte más apical por las células más coroneles del epitelio de unión (EU). Se ha considerado en estudios clínicos en humanos que este espacio puede medir entre 1 y 3 mm en ausencia de inflamación clínica. No obstante, en estudios histológicos la distancia desde las células más coroneles del EU hasta el margen gingival mide entre 0.69 y 1 mm. Esto sugiere que durante el sondaje hay un desprendimiento de la adherencia de las células del EU, sin llegar hasta el tejido conectivo.

Pero para efectos clínicos prácticos, un surco periodontal no presenta sangrando al sondaje y puede medir hasta 3.9 mm (Figura 10).

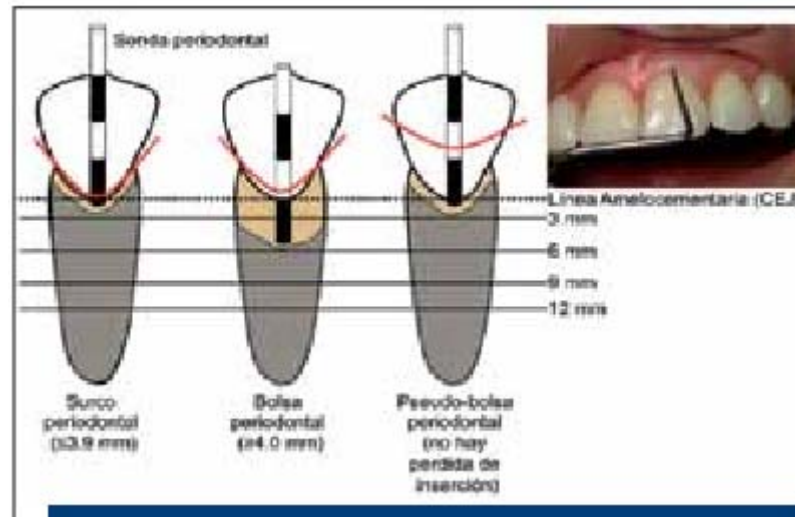


Fig. 10. Esquema representativo de las diferentes relaciones que existen entre la profundidad al sondaje y la pérdida de inserción. La zona sombreada gris representa el nivel de inserción remanente (incluye inserción de tejido conectivo gingival y ligamento periodontal).

En contraste, la bolsa periodontal se define como la profundización patológica del surco periodontal, dada por la pérdida ósea y de inserción periodontal. Aunque el límite de 4 mm parezca arbitrario, se ha observado que frecuentemente se asocia con sitios que presentan inflamación tanto histológica como clínica y ya se observa pérdida ósea radiográfica. Medidas superiores a 4 mm resultan más evidentes con signos claros de destrucción periodontal. Esta transición de un surco a una bolsa periodontal representa uno de los signos cardinales de la periodontitis, dado que es producida por la pérdida de inserción. Para efectos clínicos prácticos, una bolsa periodontal puede ser considerada a partir de 4 mm y deben presentar sangrado al sondaje, pérdida de inserción y pérdida ósea radiográfica (Figuras 10 y 11).



Fig. 11. Aspecto clínico y radiográfico de la periodontitis

Pero podemos encontrarnos con casos en donde exista una profundidad al sondaje incrementada en ausencia de pérdida de inserción y pérdida ósea. Esto es porque el punto de referencia para esta medida es el margen gingival, y este puede variar en su dimensión dependiendo de grado de inflamación o agrandamiento gingival.

Con el desarrollo del edema gingival o engrosamiento de la encía marginal (agrandamiento gingival), el margen se desplaza en sentido coronal a la línea amelocementaria. A este hallazgo se le denomina “pseudo bolsa periodontal” y aunque no hay pérdida de soporte periodontal, puede acumular altos niveles de placa bacteriana subgingival y con el tiempo desarrollar destrucción periodontal (Figura 10).

Se considera que sitios que presenten PS residual después de la terapia periodontal pueden tener más riesgo de progresión de la enfermedad, evidenciado con un OR 7.7 (odds ratio) para profundidades de 5 mm y OR 9.3 para profundidades de 6 mm. Es así como la profundidad al sondaje (PAS) se puede interpretar de tres maneras posibles dependiendo de la forma como se presente y esto es fundamental para el diagnóstico periodontal.

NIVEL DE ADHERENCIA CLÍNICA (NAC)

Esta medida hace referencia a las fibras de tejido conectivo gingivales que se insertan al cemento radicular a través de fibras de Sharpey. Al igual que la medida de PS, es una medida lineal más que un área de soporte periodontal, tal cual y como ocurre naturalmente.

A diferencia de las fibras del ligamento, la inserción de la encía se da de forma constante a 1.07 mm (aproximadamente) coronal a la cresta ósea. Sin embargo, en algunos casos nos encontramos dientes que tienen una inserción de tejido conectivo supracrestal mucho más largo y por lo tanto una reducción en el nivel óseo sin que esto indique que sean más susceptibles a mayor pérdida de inserción. Pero esto debe ser analizado cuidadosamente. Un estudio clínico mostró que el ancho biológico podía variar en sujetos con periodontitis y a veces se encontraban sitios que mostraban pérdida ósea importante pero con una profundidad al sondaje no tan incrementada que no

coincidía con lo que podía denominarse el nivel más apical de la pérdida ósea.

Esta variación puede ser explicada por variables individuales en la inflamación periodontal y metabolismo de los tejidos periodontales. Es posible que en algunos sitios se pierda altura ósea a una tasa diferente a la del tejido conectivo, resultando en una distancia de tejido conectivo mayor (4.16 mm +/- 1.32 mm).

Más coronal a la inserción de TC de la encía, se encuentra el epitelio de unión (0.97 mm). Por lo tanto, si sumamos la medida del TC y EU nos da aproximadamente 2 mm (Ancho Biológico), y esta es la distancia a la que frecuentemente se observa la cresta ósea desde la CEJ. Apical a la cresta ósea se continúa el ligamento periodontal rodeando la raíz del diente. Pero de forma clínica solamente estamos interpretando de forma aproximada, a cuantos milímetros a partir de la CEJ se encuentra la inserción de TC de la encía. También sería necesario calcular la distancia que existe desde la inserción de TC de la encía y el ligamento periodontal hasta el ápice del diente, y esta medida nos representaría el nivel de soporte remanente de un diente (Figura

12).

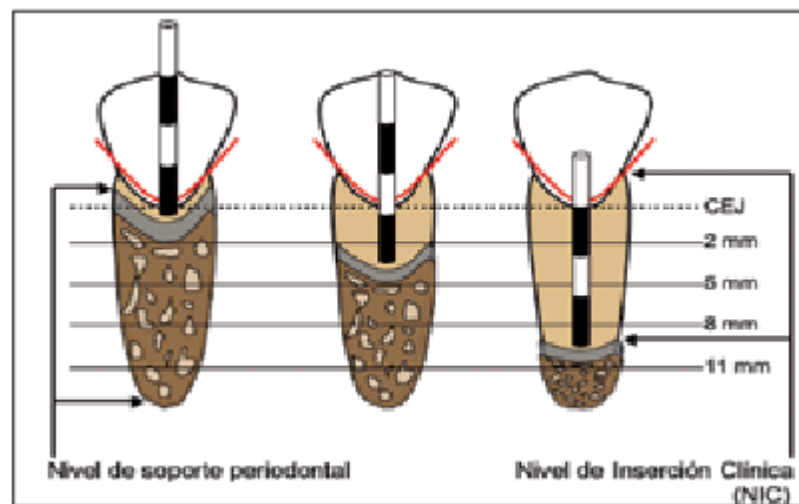


Fig.12. Esquema representativo de la relación entre el nivel de adherencia clínica (NAC) y el soporte periodontal

Para calcular el NIC, se realiza como indica a continuación:

- Si el margen esta coronal a la CEJ, se le resta la PS.
- Si el margen coincide con la CEJ, el NIC es igual a la PS.
- Si el margen esta apical a la CEJ, se suma la PS y el margen.

En el ámbito clínico utilizamos el NIC para referirnos a la magnitud de la pérdida de soporte, pero debería ser analizado cuidadosamente en cada diente, ya que es dependiente de la longitud radicular. Por lo tanto, no será lo mismo un NIC de 5 mm en un canino superior que en un central inferior. Un análisis detallado y cuidadoso diente por diente nos va a mostrar de forma individual el estado aproximado de soporte periodontal.

SANGRADO AL SONDAJE (SS)

El sangrado al sondaje ha sido uno de los parámetros periodontales más debatidos y analizados ya que se considera que puede ser un predictor de enfermedad periodontal. Pero más que un predictor de enfermedad, puede ser considerado en conjunto con signos clínicos de inflamación, como un indicador de inflamación periodontal.

Como el sangrado en este caso es inducido por la penetración de la sonda periodontal, hay que tener en cuenta algunos aspectos del sondaje que pueden hacer variar la interpretación del sangrado al sondaje, como son la fuerza, diámetro de la sonda y grado de inflamación gingival. Sería lógico asumir que si sangran durante el sondaje es porque la sonda ha llegado hasta el tejido conectivo y en algunos casos, hasta el hueso.

La fuerza es difícil de calcular de forma práctica a menos que se emplee una sonda computarizada (Sonda de Florida) o calibrada.

Se ha estimado que una fuerza de 0.75 N (75 gr/fuerza) con una sonda de 0.63 mm en un periodonto libre de inflamación visible, la sonda se detiene en el epitelio de unión sin llegar al TC. Sin embargo, una persona puede aplicar fuerzas entre 0.15N y 0.75N y puede que un clínico con suficiente experiencia aplique fuerzas reproducibles cercanas a los 0.75N

.

Pero así se controle la fuerza en cada registro, la sonda puede penetrar más o menos dependiendo del grado de inflamación y diámetro de la sonda. A mayor grado de inflamación gingival, se pierde gradualmente la resistencia de la encía y del EU. De igual forma, entre más delgada sea la sonda aún con una fuerza muy ligera, puede penetrar más. Por estas razones es de gran importancia poner gran atención durante el sondaje para evitar errores en la interpretación de los parámetros clínicos periodontales.

De esta forma, el SS debe ser interpretado cuidadosamente y analizado en conjunto con los demás parámetros clínicos ya que su presencia no es un indicativo absoluto de enfermedad (valor predictivo positivo 6%) mientras que su ausencia si es un indicador confiable de salud periodontal (valor predictivo negativo 98%). Para efectos clínicos prácticos, el SS se calcula como el porcentaje de sitios que sangraron al sondaje empleando la fórmula: $SS = \frac{\text{sitios que sangran} \times 100}{\text{número de dientes} \times 6}$.

Línea Mucogingival (LMG)

La distancia desde el margen gingival hasta la LMG resulta útil para calcular la cantidad de encía queratinizada (EQ) y encía insertada (EI). Se ha estimado que la cantidad de encía aumenta con la edad gracias al proceso de erupción pasiva. Pero esto solo sería observable en un periodonto que no haya sufrido un trauma significativo durante el cepillado y la masticación, e incluso enfermedad periodontal.

Es necesario diferenciar entre EQ y EI. La EQ es la distancia que hay desde el margen hasta la LMG, mientras que la EI es la distancia que hay entre el fondo del surco hasta la LMG. La primera puede ser afectada por la recesión de tejido marginal mientras que la segunda es principalmente afectada por la pérdida de inserción (Figura 13). Ya que esta medida varía de acuerdo al tipo y posición del diente, es importante analizarla cuidadosamente en cada caso. En el ejemplo A (Figura 13 A), se observa una PS mínima y no ha ocurrido recesión de tejido marginal, por lo tanto la encía insertada será igual a la medida de LMG menos la

PS. En el ejemplo B es similar (Figura 13 B), solo que ha ocurrido recesión de tejido marginal y ya se ha reducido significativamente tanto la EQ como la EI.

En contraste, en el ejemplo C (Figura 13 C), la encía aparenta una altura normal pero con una PS incrementada y pérdida de inserción severa. Por lo tanto en este último caso la encía insertada se ha perdido dando como origen la formación de una bolsa periodontal, mientras que la EQ permanece inalterada.

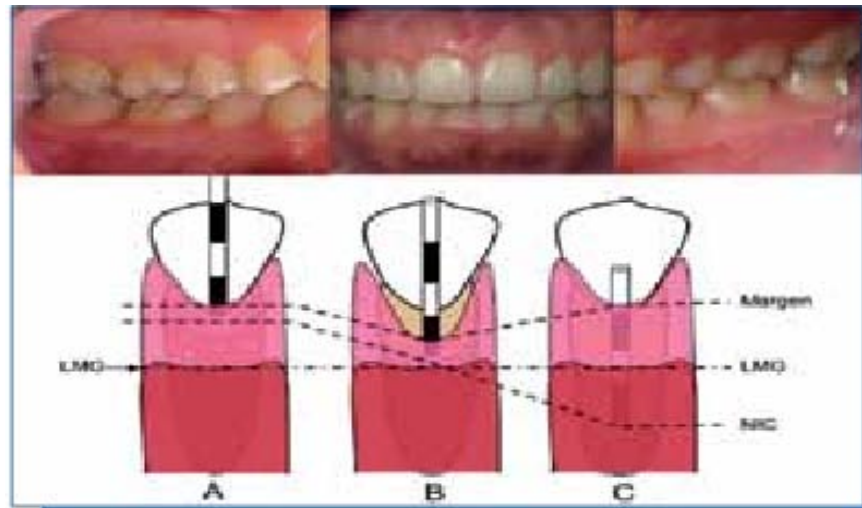


Fig.13. Esquema representativo de las relaciones entre la encía queratinizada, encía insertada y nivel de adherencia clínica

Esto sugiere entonces que tener abundante EQ no es sinónimo de tener abundante EI y aunque la encía aparente estar con una altura normal, puede no existir EI. Hoy en día sigue en debate la necesidad del aumento del volumen de encía queratinizada y esto queda a consideración del clínico. Sin embargo, en condiciones de higiene oral óptimas, sitios con encía delgada y poca encía queratinizada es posible mantenerlos saludables durante largos períodos de tiempo. La necesidad de aumento de encía queratinizada dependerá de cada caso en particular, evaluando posición dental, presencia de recesiones, higiene oral, necesidades restaurativas, presencia de frenillos sobreinsertados, etc.

MOVILIDAD DENTARIA

Dado que los dientes no están en directo contacto con el hueso alveolar, estos presentan una movilidad fisiológica debido a la presencia del ligamento periodontal. La movilidad dental patológica puede ser el resultado de

enfermedad periodontal, pero no es la única causa absoluta. El trauma por oclusión, ligamentitis y los movimientos ortodónticos, causan movilidad incrementada de los dientes. A diferencia de la movilidad causada por ortodoncia, trauma por oclusión y ligamentitis, la que es causada por periodontitis se incrementa con el tiempo y no es reversible a una movilidad fisiológica. Por lo tanto, es necesario determinar cuidadosamente la causa de la movilidad dental incrementada para resolver el problema.⁴⁷

Índice de Movilidad de Miller

- 1 = primera señal distinguible mayor que lo normal.
- 2 = movimiento de 1 mm desde su posición normal en cualquier dirección.
- 3 = Movimiento en cualquier dirección de más de 1 mm (rotación o depresión).

Índice Modificado de Miller

- 1 = primera percepción mayor que lo normal.
- 2 = moderado movimiento ($\pm 0,5$ mm).
- 3 = marcado movimiento ($\pm 0,75$ mm) en cualquier dirección.

Los tres signos más importantes SANGRADO AL SONDAJE PROFUNDIDAD DE SONSAJE Y PRESENCIA DE PLACA.

- Diagnóstico radiológico:

El examen radiográfico para la evaluación del estado del hueso alveolar incluye la destrucción como pérdida de hueso horizontal, vertical (o angular), hemiseptal, circunferencial o presencia de cráteres interdentes. Las radiografías dentales pueden ayudar también en el descubrimiento de pérdida de hueso en las furcaciones de dientes multiradiculares, pero es esencial combinar los exámenes radiográficos con una examinación clínica para una evaluación completa del estado de las furcas. Hay un sinnúmero de sistemas para designar complicaciones en las furcas de los dientes, incluyendo los que a continuación mostramos.⁴⁸

Radiográficamente se aprecia una pérdida de hueso alveolar. Esta pérdida se distingue en general por un nivel horizontal óseo más bajo, aunque también puede producirse un defecto vertical en dientes unitarios (inducido por ejemplo por un margen coronario sobresaliente).

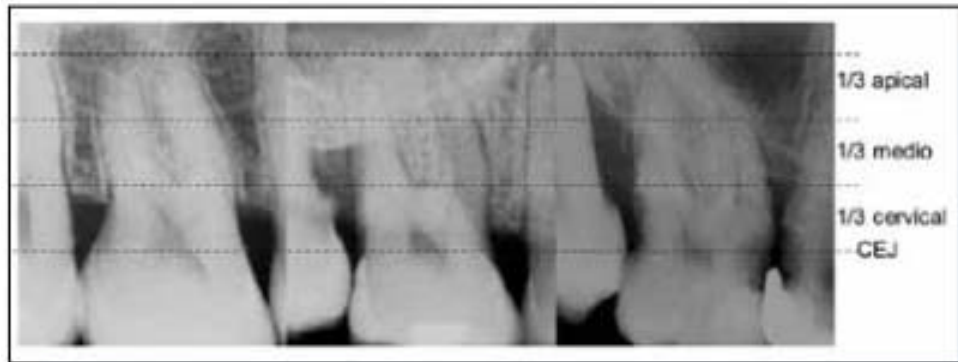


Fig., 14. Representación esquemática de los niveles de severidad de pérdida ósea

- Diagnóstico microbiano:

El análisis microbiológico del fluido crevicular puede aportar información sobre la composición bacteriana de la flora. En el mismo se analizan determinadas bacterias marcadoras, no solo en relación con su detección (cualitativamente), sino también en relación con la magnitud de su ocurrencia (cuantitativamente). De nuevo, de la combinación y cantidad de gérmenes del espectro bacteriano pueden extraerse conclusiones sobre su etiología, pero sobre todo puede establecerse el método de tratamiento. Por ejemplo, el llamado antibiograma que realizan los microbiólogos para apuntar la conveniencia de un tratamiento farmacológico de apoyo con determinados antibióticos. Además, el cambio en la composición de la flora puede determinar conjuntamente el tratamiento de segunda instancia.

Brady⁴⁹ escribió: "Como la enfermedad periodontal es usualmente asintomática (en especial sin dolor), es difícil para el paciente saber de su existencia." Por lo tanto, es esencial que el examen descubra y el diagnóstico sea documentado en la historia del paciente. Bailey⁵⁰ sugiere que "los errores al diagnosticar y al proponer tratamiento a la enfermedad periodontal está

entre las principales causas, si no la principal causa, de la mala práctica dental."

2.2.1.3.4 FACTORES DE RIESGO PARA PERIODONTITIS

VALORACIÓN DEL RIESGO EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

El riesgo de una enfermedad es una proporción que indica la probabilidad de que ocurra un determinado suceso en un periodo de tiempo o edad determinados. El término riesgo lleva implícito la presencia de uno o más factores que incrementan dicha probabilidad. Contamos con diferentes procedimientos o métodos para evaluar el riesgo, los más utilizados son: el riesgo relativo (RR) y y/o la odds ratio (OR).

El riesgo relativo es la razón del riesgo de enfermar entre los individuos expuestos a determinado factor patógeno, dividido por el riesgo de enfermar entre los individuos no expuestos a dicho factor. Cuando no se conoce la incidencia como ocurre en el caso de estudios de "casos y controles", la estimación del riesgo relativo se realiza calculando la OR (razón de productos cruzados) que se aproxima estrechamente al auténtico valor del RR, sobre todo cuando la frecuencia de la enfermedad es baja. No existe el término equivalente en castellano en la traducción de "odds"(algunos utilizan "ventajas" o "oportunidades") pero ésta se define como el cociente entre la proporción de ocurrencia de un evento y la proporción de no ocurrencia. La odds ratio (OR) se define entonces como la razón o cociente entre dos odds.

Es necesario, antes de describir los diferentes factores que condicionan el nivel de riesgo de padecer enfermedad periodontal, definir varios conceptos que se manejan en la determinación del riesgo de enfermedad.

El riesgo puede ser identificado por diferentes términos: Factores de riesgo, determinantes de riesgo, indicadores de riesgo y predictores de riesgo.

-Factor de riesgo: Es una característica, aspecto de la conducta o una exposición ambiental la cual se asocia con periodontitis destructiva. Su exposición hace que aumente la probabilidad de padecer la enfermedad y su eliminación reduce la posibilidad de adquirirla.

Debe de ser biológicamente plausible, y debe demostrarse que precede al desarrollo de la enfermedad en estudios prospectivos.

El tabaco y la diabetes mellitus se han descrito como factores de riesgo verdaderos tras amplios debates en la literatura. También se incluyen la placa, microbiota e higiene oral.

Además de los anteriores, se han asociado determinados factores locales como los espacios amplios interproximales y la impactación alimenticia con la pérdida de inserción y aumento de sondaje. Del mismo modo se ha asociado la oclusión traumática con una pérdida de hueso alveolar y los hábitos parafuncionales así como una morfología dentaria específica con un peor pronóstico post-tratamiento periodontal.

-Determinantes de riesgo: Son factores de riesgo que no pueden ser modificados: Edad, sexo, raza, genética, nivel socioeconómico. También podemos incluir determinadas enfermedades sistémicas asociadas con déficit o disfunción de los neutrófilos. Se utilizan para identificar grupos de riesgo. Algunas de estas características inmutables no se consideran etiológicas y pueden actuar como factores de confusión (edad, sexo y raza)

-Indicador de riesgo: Es un factor causal biológicamente plausible pero sólo se ha demostrado estar asociado con la enfermedad en estudios transversales y casos-control: estrés, comportamiento, osteopenia y osteoporosis.

En lo que al estrés se refiere, su asociación con la gingivitis ulcero-necrótica se conoce desde hace tiempo, pero se ha demostrado recientemente que también puede haber asociación con periodontitis y gingivitis

Algunos autores incluyen en este apartado la presencia de determinados patógenos como Pg., Bf, Pi y Fn, así como virus como el Epstein Barr y el Citomegalovirus y su asociación con la periodontitis. Aunque estudios longitudinales han demostrado Pg. y Espiroquetas como posibles factores de riesgo.

-Predictor de riesgo o marcador de riesgo: Son factores que indican la presencia de la enfermedad y se asocian con un incremento de probabilidad de tener la enfermedad pero no son factores etiológicos. Por ejemplo, altos niveles de PG E2, sangrado al sondaje o el número de dientes perdidos.⁵¹

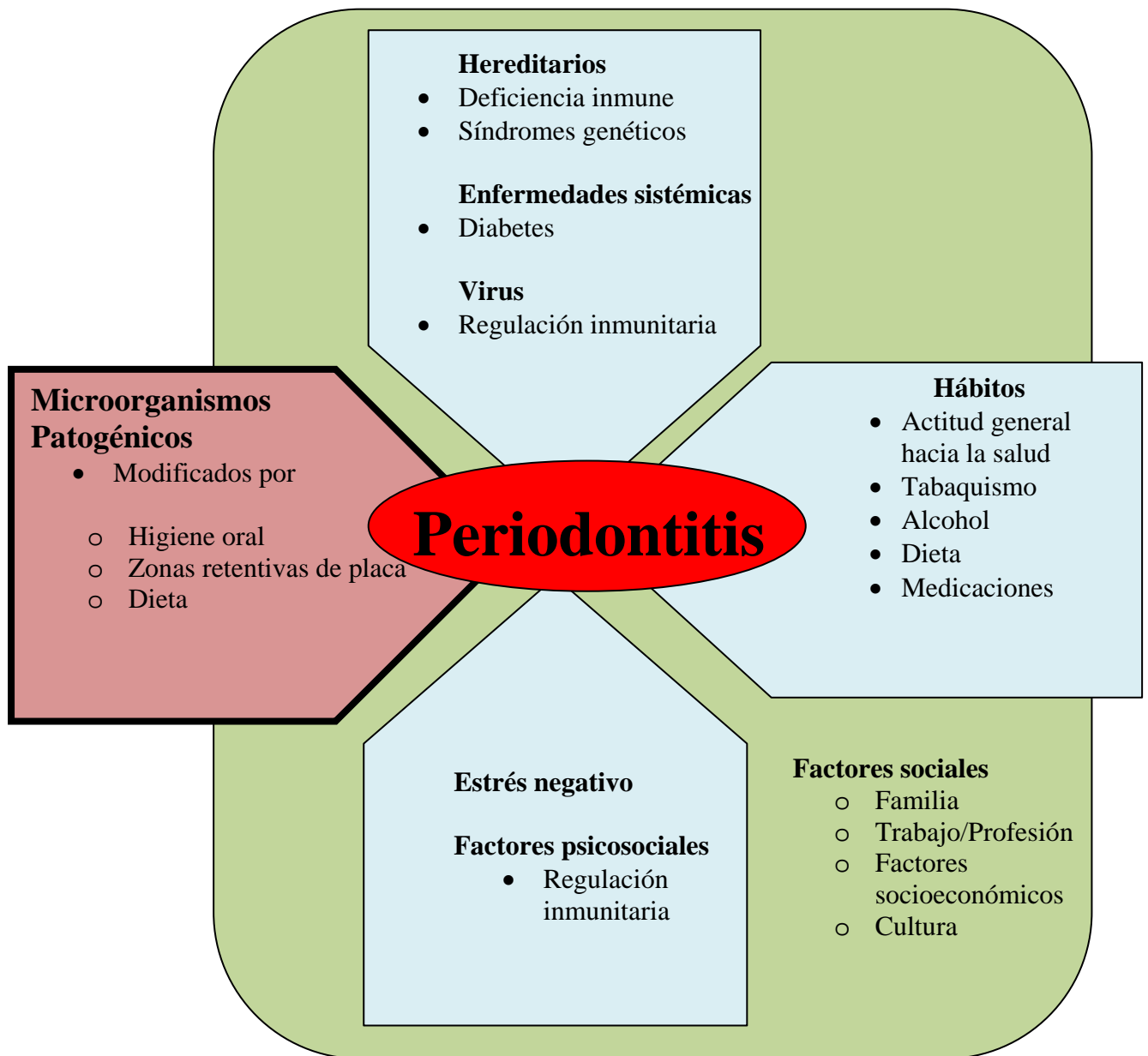
Se sabe que la Diabetes mellitus mal controlada representa un factor de riesgo importante. Pero también el tabaquismo, el estrés, la inflamación y la osteoporosis constituyen aparentemente factores de riesgo. Es muy difícil pronosticar en qué casos la gingivitis se convertirá en una periodontitis y si de hecho ocurrirá. Tampoco está claro el momento en el que se producirá esta progresión. Los factores de riesgo, y sobre todo, la composición de varios de ellos desempeñan un papel decisivo. A pesar de ello también enferman personas sin la presencia de estos factores de riesgo y con una buena higiene oral, y casi siempre lo hacen desde la adolescencia, por lo que hay que suponer que existe una predisposición genética en estas personas. Se sospecha que existe un componente autoinmune implicado. Se ha descubierto que los factores heredados (genéticos) poseen una gran importancia. La disposición del organismo a reaccionar ante una agresión bacteriológica es diferente en cada persona. Desafortunadamente, existen dos formas especiales de periodontitis que avanzan de forma acelerada y cuyas causas son claramente genéticas: la periodontitis agresiva (antes denominada juvenil o periodontitis de los jóvenes) se diferencia en una forma localizada (antes denominada PJL) y en una forma generalizada (anteriormente PJG). Ambas exhiben una rápida progresión (periodontitis de evolución rápida). Los pacientes que presentan esta forma de la enfermedad presentan una patología seria, y sin tratamiento pierden la mayoría de piezas dentales antes de cumplir los 30 años. Además de la predisposición genética,

existen influencias hormonales y externas que pueden activar las periodontitis o acelerar su progresión.

El tabaquismo es un factor exógeno importante que aumenta la disposición del organismo a desarrollar periodontitis. Un elevado número de estudios demuestran fehacientemente que existe una correlación significativa entre el consumo del tabaco por un lado, y la progresión de las periodontopatías y la respuesta individual al tratamiento por otro. La tasa de éxito de las medidas terapéuticas periodontales es un 40% más baja en los fumadores que en los no fumadores, especialmente después de intervenciones quirúrgicas periodontales.

Otros factores exógenos son la ingesta de medicamentos. Hay que citar, por ejemplo, todos los medicamentos para tratar la epilepsia (hidantoína), la nifedipino para la reducción de la presión arterial y los inmunosupresores como la ciclosporina, que se administra tras el trasplante de órganos. Incluso la píldora anticonceptiva, debido a su efecto hormonal, conlleva en sí misma un cierto riesgo a enfermar más rápidamente de periodontitis.

Algunas enfermedades alteran el sistema inmunológico e impiden una defensa eficaz contra las bacterias invasoras. Un ejemplo es la Diabetes mellitus, en la que el paciente siempre tiende a padecer extensas periodontopatías. A este respecto, cada vez está más claro que la diferenciación entre diabetes de tipo I y II en cuanto al abordaje terapéutico apenas supone diferencia alguna.



Etiology of Periodontitis - Interaction between Dental Plaque and the Host (Wolf & Hassell, 2006).

2.2.2 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Son las afecciones del corazón y de los vasos sanguíneos. Estas son:

- ***Según etiología:***

- Cardiopatía congénita
- Cardiopatía adquirida
- Cardiopatía isquémica
- Cardiopatía hipertensiva
- Valvulopatías
- Miocardiopatías
- Cardiopatía fibrilar

- ***Según causa principal de la enfermedad:***

- Cardiopatía congénita: a consecuencia de una enfermedad fetal
- Cardiopatía hipertensiva: secundaria a hipertensión arterial
- Cardiopatía isquémica: secundaria a patología de arterias coronarias.
- Cardiopatía primaria: idiopáticas.

A continuación detallaremos solamente la cardiopatía isquémica debido al interés del presente estudio:

La obstrucción arteriosclerótica de los grandes vasos epicárdicos es por mucho la causa más frecuente de arteriopatía coronaria. El espasmo de las arterias coronarias por diversos mediadores como la serotonina y la histamina ha sido bien descrito y es más común en individuos japoneses. Las anomalías congénitas rara vez pueden ser causa de arteriopatías coronarias.

2.2.2.1 ATEROSCLEROSIS

La definimos como un engrosamiento de las paredes íntima y media de las arterias elásticas y musculares y cuya lesión básica (ateroma o placa fibrograsa) consiste en una placa focal elevada hacia la luz del vaso. En consecuencia cuanto menor es el diámetro de los vasos los ateromas son oclusivos comprometiendo el riego a los órganos distales. Mientras que en las arterias grandes son destructivos, debilitando la pared afectada, causando aneurismas o liberando trombos¹¹. Como proceso isquémico, frecuentemente, compromete todos los lechos arteriales incluyendo la aorta y sus ramos principales: carótidas, renales, iliacas y femorales⁵²

2.2.2.1.1 ETIOPATOGENIA DE LA ATEROSCLEROSIS

Las arterias se dividen en 3 tipos:

- Arterias grandes o elásticas (incluyen la aorta y las ramas principales).
- Arterias de tamaño medio o muscular (son ramas de las anteriores: arterias coronarias y renales.).
- Arterias pequeñas o arteriolas. < 2 mm de diámetro y transcurren por los órganos y tejidos).

Existen también los capilares, vénulas y venas.

Cada uno de los 3 tipos de arterias tienen tendencia a verse afectado por procesos patológicos específicos, y a tener su propio patrón de lesiones anatómo-patológicas. De este modo, la aterosclerosis (AT) es una enfermedad principalmente de las arterias elásticas y musculares, mientras que la hipertensión se asocia a arterias musculares pequeñas y arteriolas.

Las arterias elásticas y musculares están constituidas por tres capas concéntricas: íntima, media y adventicia. La íntima está constituida por células endoteliales (CE) con tejido conectivo subendotelial mínimo formando el revestimiento. Está separada de la media por la lámina elástica interna, que

está interrumpida para que las células musculares lisas (CML) puedan migrar de la media a la íntima. La media es rica en CML y fibras elásticas.

Las CE y las CML, los principales componentes de las paredes de los vasos sanguíneos, desempeñan un papel importante en la patología vascular. Por eso comentaremos algunos aspectos de sus funciones.

El endotelio es un tejido multifuncional (Tabla 7). Regula el paso de moléculas y células a través de la pared a los tejidos como una membrana semipermeable. A diferencia de otros tejidos las uniones intercelulares del endotelio son relativamente débiles y pueden ensancharse por acción de factores hemodinámicos (p. ej. hipertensión) o de agentes vasoactivos (p.ej. histaminas). Además ejercen un papel de interface no trombogénico sangre-tejido, participan en la regulación de la respuesta inflamatoria e inmunológica y en otras funciones que se recoge en la tabla.

| Tabla 7. Funciones de las células endoteliales | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Función de barrera de permeabilidad • Síntesis de moléculas anticoagulantes y antitrombóticas <ul style="list-style-type: none"> - Prostaciclina - Trombomodulina - Activador de plasminógeno • Síntesis de moléculas protrombóticas <ul style="list-style-type: none"> - Fact. Von Willebrand - Factor. Tisular - Inhibidor del activador del plasminógeno | <ul style="list-style-type: none"> • Modulación de flujo sanguíneo <ul style="list-style-type: none"> - Vasoconstrictores - Vasodilatadores • Regulación de la inflamación e inmunidad <ul style="list-style-type: none"> - IL-1, IL-6, IL-8 - Moléculas de adhesión - Ag de histocompatibilidad • Regulación del crecimiento celular • Oxidación de las LDL |

La alteración funcional de este tejido contribuye a la formación de trombos y a la iniciación de la AT y otros trastornos.

La aterosclerosis tiende a ocurrir en lugares de mayor disturbio del flujo sanguíneo (en las bifurcaciones y curvas de las arterias) donde la corriente se sale de su dirección lineal. Bajos estas condiciones hemodinámicas ocurre una mayor infiltración y retención de proteínas plasmáticas, especialmente de las LDL y fibrinógeno. La oxidación de los lípidos retenidos en la pared del vaso y la conversión del fibrinógeno de la pared arterial en fibrina y productos de la degradación de la fibrina podrían ser importantes estímulos para el posterior proceso de aterogénesis.

Los factores de riesgo para la AT vienen citados en la tabla 8.

| Tabla 8. Factores de riesgo para la aterosclerosis | | |
|---|--|---|
| Mayores | Menores | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Dieta e hiperlipidemia • Hipertensión • Habito de fumar • Diabetes | <ul style="list-style-type: none"> • Obesidad • Inactividad física • Sexo masculino • Edad avanzada • Historia familiar | <ul style="list-style-type: none"> • Estrés • Anticonceptivos orales • Ingesta elevada de carbohidratos • Hipermonocistcincmi a |

La etiopatogenia de las placas de ateroma no se conoce actualmente con exactitud pero se tiene una idea bastante clara. Se han propuesto varias teorías, y actualmente la más aceptada es la hipótesis de la respuesta a la lesión endotelial (vigente desde 1973 y modificada en 1993). En ella se distinguen 3 fenómenos:

- Alteración de la función endotelial (disfunción endotelial)
- Proliferación de las CML.
- Acúmulo de ésteres de colesterol y células espumosas.
- Papel de los macrófagos/monocitos y otros mecanismos inflamatorios.

La hipótesis postulada consiste en que como consecuencia del daño endotelial (en la cual no tiene por qué haber denudación del endotelio) producido por algunos de los factores anteriormente comentados (incluso por infecciones) se producen una serie de reacciones celulares (proliferación de las CML, paso de monocitos de la sangre a la íntima, etc) mediadas por las citoquinas y los factores de crecimiento de origen endotelial. A su vez se produce una forma de disfunción endotelial que aumenta la permeabilidad para los constituyentes plasmáticos, incluidos los lípidos, y permite que los monocitos de la sangre, y finalmente, las plaquetas, se adhieran al endotelio. Los monocitos se adhieren al endotelio por unas moléculas adhesivas de superficie y, posteriormente, entran en la íntima, se transforman en macrófagos y acumulan lípidos para convertirse en células espumosas, contribuyendo a la evolución de la lesión. Los factores liberados por las plaquetas activadas a nivel de la superficie o los monocitos causan a continuación la migración de las CML desde la media hasta la íntima, seguida por la proliferación y síntesis de los componentes de la matriz extracelular, lo que da lugar a la acumulación de colágeno y proteoglicanos en el interior de la pared. Las agresiones aisladas o de corta duración van seguidas de la restitución de la función endotelial y regresión de la lesión. La lesión crónica, sin embargo, da lugar a la placa de ateroma incrementándose la permeabilidad, ingreso de monocitos, etc.

Existe un número importante de pruebas que afirman que la lesión endotelial es el factor principal en la aterogénesis como consecuencia de los diferentes agentes lesivos entre los que podemos incluir las infecciones.

Tres manifestaciones parecen ser las más importantes en dicha disfunción:

- Aumento de la permeabilidad endotelial debido a la contracción celular y aumento de los espacios inter- celulares.
- Aumento de la adhesión de los monocitos a la pared endotelial por ciertas citoquinas inflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- α) que inducen la aparición de moléculas de adhesión a endotelio (p.ej.: ILAM-1, VCAM-1 o ICAM-1).
- Aumento de la replicación de las CML.

En cuanto a los monocitos se unen a los receptores adhesivos del endotelio y pasa a la íntima dirigidos por factores quimiotácticos para digerir cristales de colesterol dando lugar a células cebadas. Así mismo liberan citoquinas que inducen más aumento de la permeabilidad endotelial, más moléculas adhesivas y atraen a nuevos macrófagos mediante nuevas citoquinas (Figura 15).

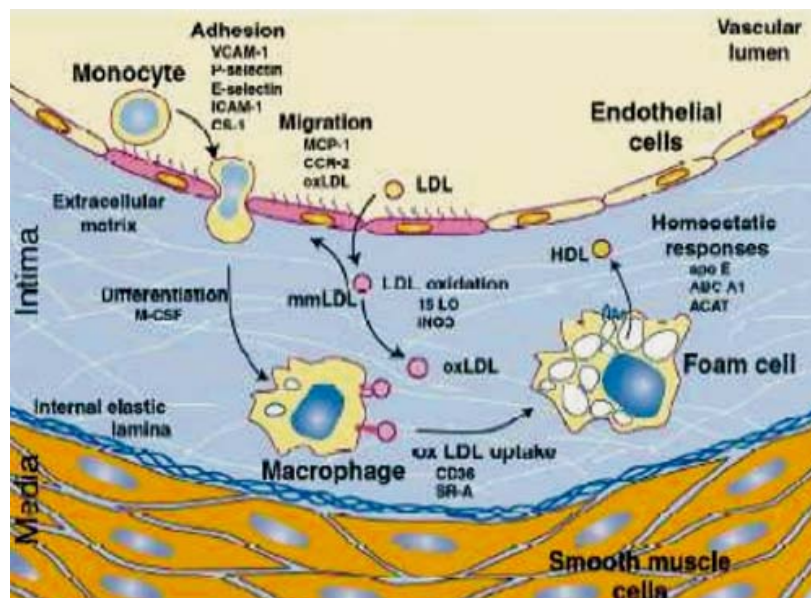


Fig. 15. Eventos iniciales en la evolución de la estria grasa.

Otro aspecto importante en el crecimiento de la placa es la proliferación desde la media de las CML y depósito de matriz extracelular. Estos acontecimientos se producen siempre que hay lesión del vaso con el fin de repararlo. La actividad migratoria y proliferativa está fisiológicamente regulada tanto por estimulantes como por inhibidores del crecimiento. Entre los estimulantes tenemos el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) liberado por las plaquetas, la citoquina proinflamatoria (especialmente IL-1) que es muy abundante en la periodontitis, el factor transformador del crecimiento (TGF- α) que puede ser liberada por CE, monocitos, macrófagos, linfocitos T o la propia CML activada.

Pero en los acontecimientos isquémicos hay que tener en cuenta el papel que juegan las variables tanto reológicas como hemostáticas⁵³ en el accidente tromboembólico e incluso se pueden comportar como factores predictivos de estos accidentes (Figura 16).

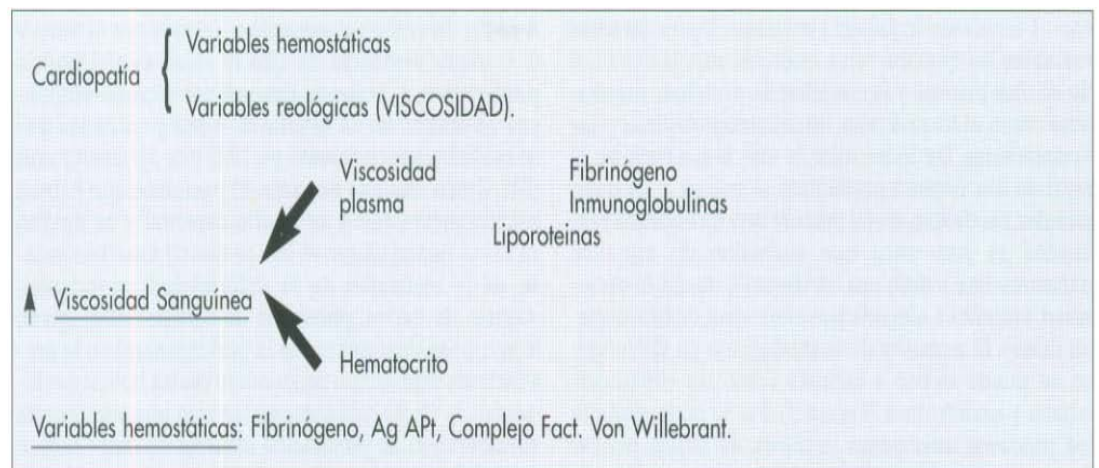


Fig. 16. Factores relacionados con la génesis de la cardiopatía

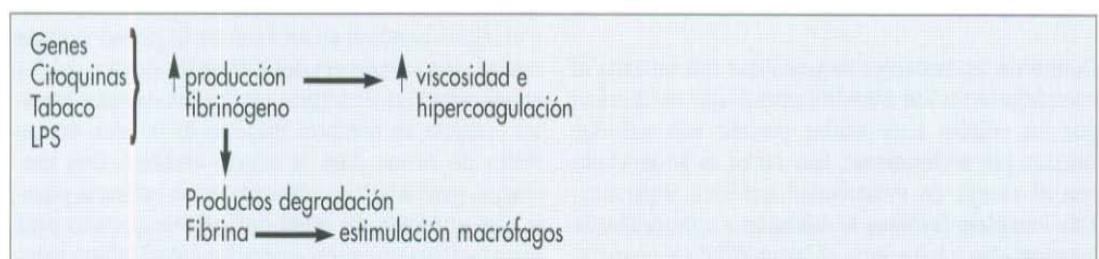


Fig. 17. Factores implicados en la producción de fibrinógeno plasmático

Las variables reológicas son aquellas que van a determinar la viscosidad del flujo sanguíneo, es decir, la resistencia global de la sangre a su circulación. En un estudio realizado en Edimburgo⁵⁴ se observó que la viscosidad sanguínea estaba asociada con el accidente isquémico cardiaco. Dentro de estas variables las que nos van a interesar son: la cantidad de células blancas y la cantidad de proteínas plasmáticas como el fibrinógeno, las inmunoglobulinas y las lipoproteínas. De todas ellas la más importante es el nivel de fibrinógeno plasmático, al que se le ha dado un valor predictivo, de tal manera que en estudios realizados se han visto que normalmente aquellos pacientes que sufren una cardiopatía tienen la viscosidad sanguínea elevada por altos nivel de fibrinógeno (lowe). El aumento de la producción de fibrinógeno se puede deber a factores como las citoquinas, tabaco y endotoxinas (Figura 17). Por lo tanto, durante los procesos infecciosos crónicos es lógico pensar que nos encontraremos con altos niveles de fibrinógeno, células de la serie blanca e inmunoglobulinas (Figura 18).

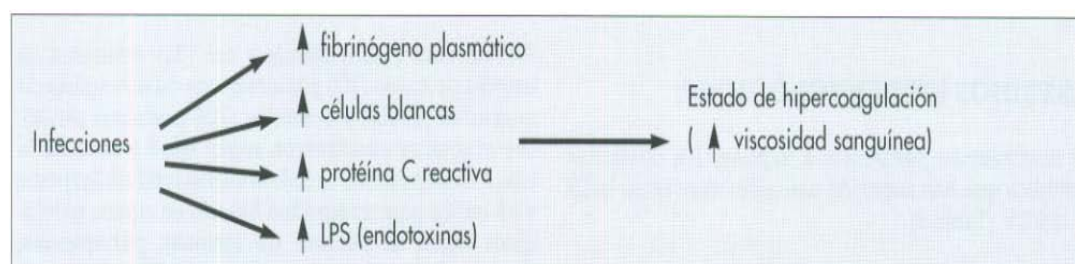


Fig. 18. Acciones serológicas de las infecciones

Dentro de las variables hemostáticas nos interesa el complejo-factor VIII o Von Willebrand que es liberado por las células endoteliales cuando son dañadas (incluso por endotoxinas). Este factor se ha asociado con el riesgo de enfermedad cardiaca isquémica. Este complejo favorece la adhesión y agregación de las plaquetas y transporta el factor VIII de la coagulación.

2.2.2.1.2 EL ROL DE LAS INFECCIONES EN LA INJURIA ENDOTELIAL¹⁴

Existe mucha evidencia sobre la asociación entre algunas infecciones comunes del hombre y la aterosclerosis. Un posible mecanismo es a través de la lesión endotelial a causa de agentes infecciosos, provocando en parte, una respuesta inflamatoria observada en la aterosclerosis.

El rol de las infecciones viene siendo revisado por Danesh y col⁵⁵. hay creciente evidencia de que la infección por *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, bacterias periodontales y citomegalovirus se asocia con enfermedades del corazón.

Hay evidencias crecientes de que las infecciones periodontales pueden contribuir directamente a la patogénesis de ATH y eventos tromboembólicos proporcionando repetidos problemas sistémicos con liposacáridos y citoquinas inflamatorias.

Herzberg y col.⁵⁶ han reportado que el *Streptococcus sanguis* y *Porphyromonas gingivalis* que inducen la agregación de plaquetas y la activación a través de la expresión de proteínas asociadas tipo colágeno. Los agregados de proteínas pueden jugar un papel en la formación de ateroma y sucesos tromboembólicos.

Un estudio reciente de Haraszthy et col.⁵⁷ identificaron patógenos periodontales en humanos ateromas carotídeos (evidencia directa). Se analizaron cincuenta ateromas de carótidas obtenidos por endarterectomía para la presencia de ADNr 16S bacteriano por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) usando sondas de oligonucleótidos sintéticas específicas para periodontales *actinomyces comitans*, *Aggregatibacter* patógenos, *Bacteroides forsythus*, *P. gingivalis* y *P. intermedia*. El treinta por ciento de las muestras fueron positivas para *B. forsythus*; 26% para *P. gingivalis*, 18% para *actinomyces comitans*, *Aggregatibacter*, y 14% para *P. intermedia*.

Evidencia directa adicional proviene de las infecciones con *P. gingivalis* que contribuyen a la inflamación sistémica proviene de estudios en animales

(ratones) muestra calcificación de la placa aterosclerótica aórtica con la exposición a la infección por *P. gingivalis*.

El aumento de la duración de la exposición a los patógenos aumenta la cantidad de calcificación. Además 44% de ateromas tener uno o más periodontopatógenos.

Estos y otros estudios sugieren que los patógenos periodontales pueden estar presentes en las placas ateroscleróticas, donde al igual que otros organismos infecciosos patógenos periodontales también desempeñan un papel en la aterogénesis¹⁴.

2.2.2.1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Toda vez que la aterosclerosis consiste en una anormalidad de los vasos sanguíneos arteriales, puede afectar casi cualquier órgano en el cuerpo. Las placas ateroscleróticas calcificadas en ocasiones se detectan con las radiografías, y es posible la visualización angiográfica de las paredes arteriales deformadas. Sin embargo, en general, la aterosclerosis permanece asintomática hasta que se desarrollan algunas de sus complicaciones.

La angina de pecho se produce cuando el estrechamiento aterosclerótico en las arterias coronarias disminuye el lumen arterial más de 75%; el dolor torácico resulta cuando las sustancia productoras de dolor se acumulan en el miocardio. Clásicamente, el dolor llega durante el ejercicio y desaparece con el reposo, conforme la sangre elimina las sustancias. Cuando las lesiones ateroscleróticas producen coágulos y oclusión de una arteria coronaria, se da lugar a la muerte del miocardio irrigado por dicha arteria (infarto de miocardio).

El bloqueo arterial de la circulación cerebral en el sitio de las placas ateroscleróticas produce evento vascular cerebral trombótico. La aterosclerosis extensa en la aorta abdominal puede dar lugar a la dilatación aneurismática y a la rotura del vaso. La constricción localizada de una o ambas arterias renales produce hipertensión reno vascular. La insuficiencia vascular en la circulación de las piernas produce claudicación intermitente

(fatiga y por lo general dolor al caminar que se alivia con el reposo). Con el compromiso grave de la circulación en una extremidad se puede ulcerar la piel y producirse lesiones de lenta cicatrización. También puede presentarse la gangrena franca de las extremidades. Con menor frecuencia se pueden presentar la formación de coágulo y la obstrucción en los vasos que suministran a los intestinos y otras partes del cuerpo.

2.2.2.1.4 FACTORES DE RIESGO

La evolución de la aterosclerosis se acelera con una gran variedad de factores genéticos y ambientales (factores de riesgo). Es obvio que el tratamiento de los factores acelerantes que son susceptibles al tratamiento y la prevención de aquellos que pueden evitarse debe disminuir la incidencia de infartos de miocardio, eventos vasculares cerebrales y otras complicaciones de la aterosclerosis. (Tabla 9)

Tabla 9. Estados que aceleran el avance de la aterosclerosis y los mecanismos responsables.⁵⁸

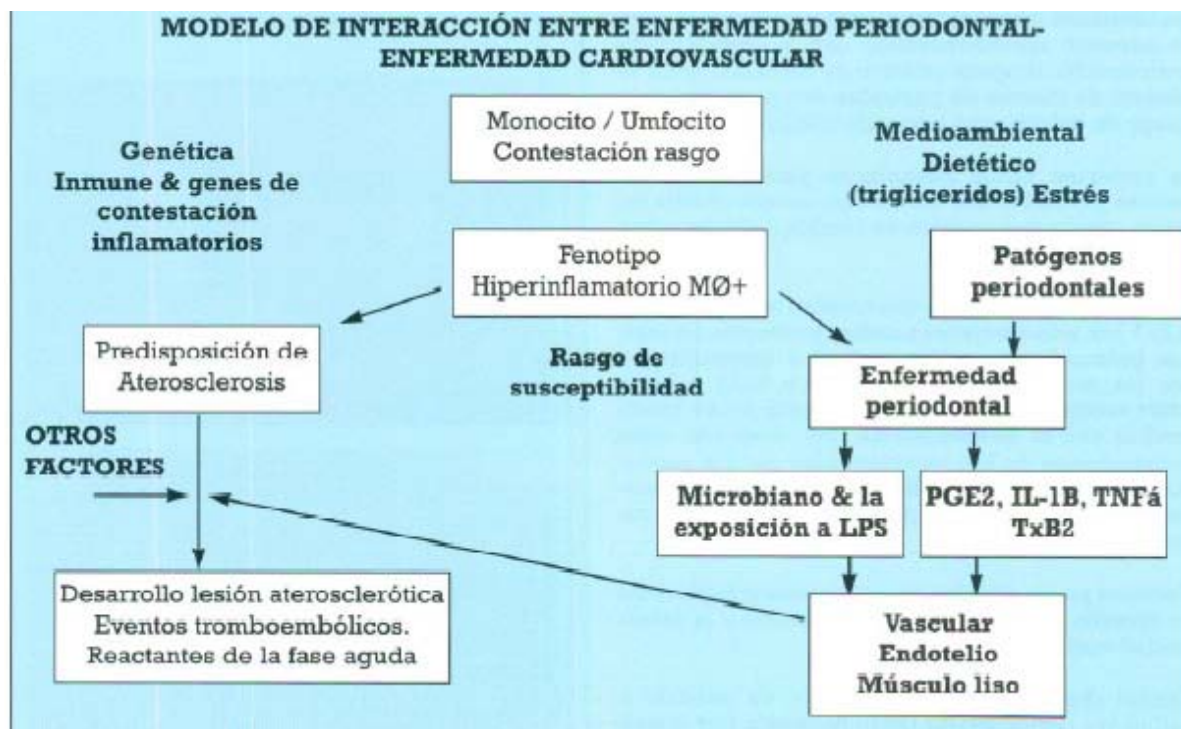
| Estado | Mecanismo |
|--|--|
| Sexo masculino (y mujeres después de la menopausia). | Ausencia del efecto de los estrógenos que disminuye las LDL; los estrógenos tal vez incrementan el número de receptores para el LDL en el hígado. |
| Antecedente familiar de padecimientos cardiacos isquémicos y de evento vascular cerebral | Quizá múltiples mecanismos genéticos. |
| Hiperglicemia primaria | Trastornos hereditarios que causan deficiencia de la lipoproteína lipasa (tipo I), receptores defectuosos para la LDL (tipo IIa), apoproteína E anormal (tipo III), deficiencia de apoproteína C (tipo V), o causa desconocida (tipos IIb y IV). |
| Hiperlipidemia secundaria | Aumento de los triglicéridos circulantes producidos por diuréticos, bloqueadores α adrenérgicos, exceso de ingestión de alcohol. |
| Tabaquismo | Tal vez lesión hipóxica de las células endoteliales inducida por monóxido de carbono |

| | |
|---|--|
| Hipertensión | Aumento de las fuerzas de tensión con daño al endotelio |
| Diabetes Mellitus (tipo 1 y tipo 2). | Disminución de la captación hepática de las LDL de la circulación; incremento en la glucosilación de la colágena que incrementa el enlace de la LDL a las paredes de los vasos sanguíneos. |
| Obesidad, en especial obesidad abdominal. | No aclarado, pero la obesidad se vincula con diabetes (tipo 2), hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, e hipertensión; todos son por si mismo factores de riesgo. |
| Síndrome nefrótico. Incremento en la producción hepática de lípidos y lipoproteína | Hipotiroidismo. Disminución en la formación de receptores para la LDL en el hígado. |
| Aumento de lipoproteína | Desconocido |

2.2.3 PERIDONTITIS Y ATEROSCLEROSIS

La evidencia soporta pero no prueba una asociación causal entre enfermedad cardiovascular (aterosclerótica) y enfermedad periodontal⁵⁹. Aunque la relación directa causa-efecto no se ha establecido, se puede explicar su relación de manera plausible por dos mecanismos: bacteriemia (efecto directo);⁶⁰ e inflamación sistémica (efecto indirecto), siendo esta última probablemente la de mayor fundamento³³; o por una relación indirecta entre las dos enfermedades.⁶¹ (Tabla 10).

Tabla 10. Modelo de interacción entre enfermedad periodontal-enfermedad cardiovascular⁶²



2.2.3.1 TEORÍA DE ACCESO DIRECTO. HIPÓTESIS INFECCIOSA Y BACTEREMIA DE ORIGEN ORAL

La teoría de acceso directo sugiere que las bacterias y sus bioproductos pueden acceder a través del sistema circulatorio. Estudios recientes mostraron que la intensidad de la bacteriemia es mayor en pacientes con enfermedad periodontal, siendo lo opuesto en pacientes con gingivitis o higiene oral satisfactoria. Los patógenos orales, por vía sistémica, tienen el potencial de influenciar directamente los mediadores de eventos cardiovasculares como la hipercoagulación, desenvolvimiento de la aterosclerosis, o ambos.⁶³

Estudios en modelos animales sugieren que la infección con *Porphyromonas gingivalis* activa la respuesta de fase aguda, la lipemia y aumenta la formación de la lesión ateromatosa⁶⁴⁻⁶⁵. Los patógenos periodontales y sus antígenos se diseminan en el torrente sanguíneo y se depositan en el endotelio vascular.

De esta forma se promueve la formación de trombos por la agregación plaquetaria.⁶⁶

Según Machado *et al.*⁶⁷ (2004) Las *Porphyromonas gingivalis* mostraron estar asociadas a la aterogénesis por medio de la invasión a las células del endotelio de la arteria coronaria, lo que llevaría a una elevación de la degradación proteica celular, pudiendo también actuar como un iniciador tromboembólico, lo que ocurriría debido a la presencia de una proteína asociada a la membrana externa de este patógeno que tiene la capacidad de mimetizar un receptor de plaqueta normal. Esto acentuaría las oportunidades de formarse trombos, habiendo trauma o estímulo nocivo en la pared del vaso. La formación de trombos aumentaría las oportunidades de agravamiento de problemas cardiovasculares.

De acuerdo con Genco *et al.*⁶⁸ (2002), la principal relación entre las bacterias periodontales y las enfermedades cardiovasculares puede estar en las bacteremias que puedan surgir en cualquier procedimiento que conlleve un sangrado gingival, como: sondaje periodontal, raspaje y alisado radicular, profilaxis, uso de mecanismos de irrigación con presión pulsátil, o hasta el simple uso del hilo dental.

La bacteremia transitoria es común después de procedimientos odontológicos como extracción dental (10-80 %), cirugía periodontal (36-88 %), raspado y alisado radicular subgingival (8-80 %), y profilaxis (40 %). También puede ocurrir durante actividades cotidianas como cepillarse los dientes y usar hilo dental (20-68 %).⁶⁹

Se ha detectado ADN de bacterias periodontopatógenas en muestras de endarterectomía y en placas ateromatosas humanas carotídeas y aórticas⁷⁰⁻
⁷⁰. Un estudio confirmó la presencia de cuatro especies periodonto-patógenas en pacientes con estenosis carotídea: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Porphyromona gingivalis* y *Prevotella intermedia*⁷⁰⁻⁷¹.

2.2.3.2 TEORIA DE ACCESO INDIRECTO. HIPÓTESIS INFLAMATORIA.

Esta teoría menciona que la inflamación es uno de los componentes más fuertes de la aterosclerosis, y evidencias epidemiológicas sugieren que niveles elevados de inflamación sistémica pueden ser predisponentes a eventos cardiovasculares. Pacientes con periodontitis presentan niveles elevados de mediadores de la inflamación sistémica, la liberación de lipopolisacáridos bacterianos⁷¹ desencadena una inflamación con una elevada producción de citoquinas (IL-1, IL-6, quimioquinas), proteínas de fase aguda, moléculas de adhesión (molécula de adhesión intercelular -ICAM-, molécula de adhesión celular vascular -VCAM-), TNF- α y MCP-1. Además se evidencia un aumento en el reclutamiento de linfocitos, en la ingesta de lípidos por los macrófagos y en la producción de metaloproteinasas (MMP's).⁷²

Existe controversia acerca del papel de estos fenómenos sobre la homeostasis vascular. Un posible mecanismo es la disfunción endotelial, donde las infecciones crónicas como la periodontitis, podrían iniciar o modular la acumulación intravascular de células inflamatorias y lípidos (aterosclerosis).⁷³

La proteína C reactiva (PCR) y la IL-6 son marcadores muy sensibles para evaluar el estado inflamatorio de un individuo. La PCR, un reactante de fase aguda, se produce principalmente en el hígado en respuesta a infección o trauma.⁷³ La PCR induce la expresión de moléculas de adhesión celular (VCAM-1, P-selectina e ICAM-1 solubles), mediando así el reclutamiento de leucocitos en los sitios de inicio de ateromas y el daño posterior al endotelio vascular.⁷⁴

Un consenso de la Asociación Americana del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés) y del Centro para el Control de Enfermedades (CDC) se ha enfocado en la utilidad clínica de estos marcadores para identificar el riesgo de ECV).

La IL-6 es una citoquina pleiotrópica secretada por fibroblastos, células epiteliales y células mononucleares (monocitos-macrófagos) que participa en la coagulación, lo cual puede resultar en el desarrollo de aterosclerosis.⁷⁵

El fibrinógeno, proteína de fase aguda sintetizado en el hígado, es la principal proteína plasmática de la coagulación, un cofactor de la agregación plaquetaria y un reactante de fase aguda⁷⁵ que se encuentra aumentado en individuos con mayor riesgo de ECV.

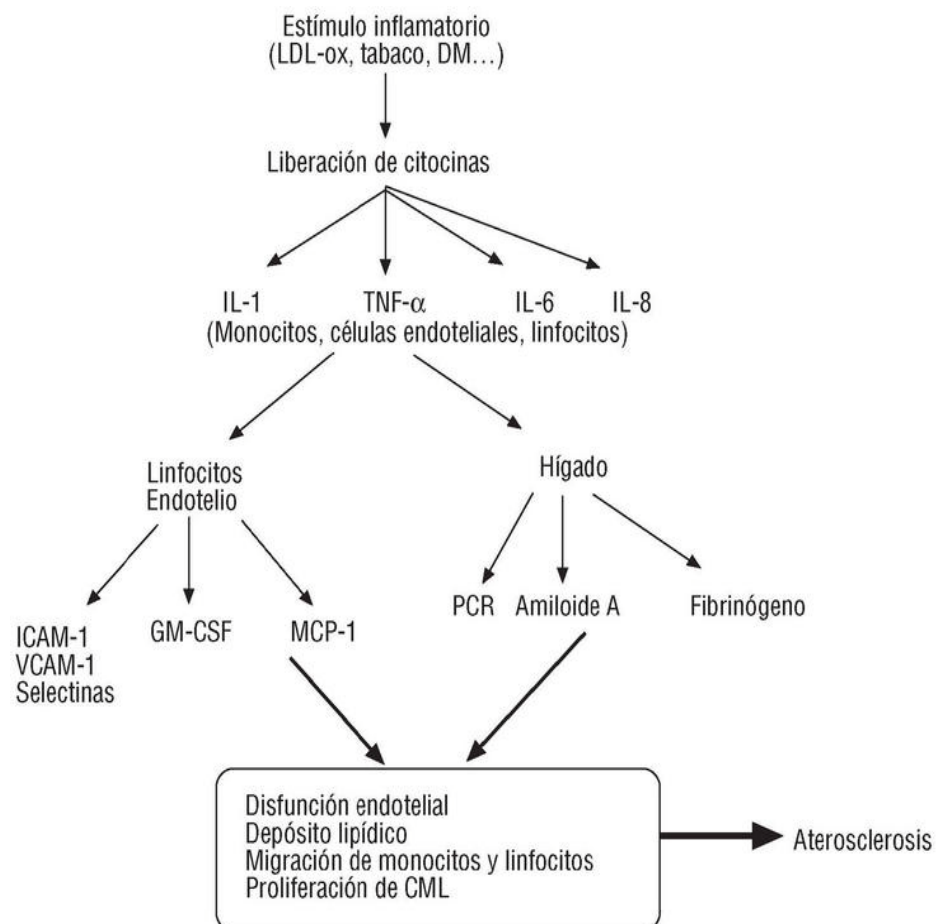


Fig. 19. La inflamación local o sistémica conduce a la liberación de citoquinas, que promueven la síntesis de mediadores inflamatorios que favorecen el desarrollo de la aterosclerosis⁷⁴

La IL-6 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo-1⁷⁴. Muchos estudios muestran

que el fibrinógeno es un importante e independiente factor de riesgo para la enfermedad coronaria⁷⁵ y es usado con mucha frecuencia como un marcador de inflamación⁷⁶. El incremento en la concentración plasmática de fibrinógeno está relacionado con el desarrollo de la enfermedad coronaria a través de cambios en el mecanismo de agregación plaquetaria en asociación con la influencia del fibrinógeno plasmático en la cantidad de fibrina formada y acumulada y su conexión con la evolución de la placa aterosclerótica⁷⁷, y con el incremento de la viscosidad sanguínea relacionada con el riesgo de trombosis⁷⁸.

Niveles elevados de fibrinógeno en el plasma pueden agravar las lesiones ateroscleróticas de los vasos sanguíneos y promueve la enfermedad cardiovascular a través de su acción procoagulante⁷⁹(Figura 20)

Según Machado *et al.*⁶⁹ (2004) la periodontitis puede generar una respuesta inflamatoria de carácter agudo, debido a una acción de los LPs, los cuales tienen la capacidad de penetrar de forma continua e intermitente en el tejido gingival, además de eso, tienen la capacidad de actuar directamente sobre los hepatocitos, promoviendo la litogénesis, o de forma indirecta a través de la activación de varias células que producen citoquinas y con aumento en el índice de PCR y fibrinógeno.

Kinane y Lowe⁸⁰(2000) mostraron que los LPs se podrían unir a la proteína ligante de lipopolisacáridos (una proteína portadora del plasma de alta afinidad). Cuando el polisacárido está unido a esta proteína, este fue capaz de unirse a receptores específicos además de a los monocitos, en macrófagos o en el endotelio, lo que puede resultar en una activación celular. Tal activación produce un aumento de adhesión de moléculas, seguida de la liberación celular de citoquinas y quimioquinas. Por medio de una acción indirecta, en el propio hospedero aumentando significativamente varios tipos de mediadores inflamatorios, como las prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y otras citoquinas pro-inflamatorias, lo que llevo al comprometimiento del endotelio. Y aun pudiendo conducir a eventos de

trombosis e isquemias (vasculares), por la activación de monocitos y macrófagos, con aumento de los niveles de leucocitos en el plasma⁶⁹.

La enfermedad periodontal también puede causar liberación de MMP's. La MMP-8 genera mayor destrucción tisular en pacientes con periodontitis y ECV. Los periodontopatógenos pueden sobre-regular la expresión de MMP-9 que digiere componentes estructurales de la matriz extracelular, importante en la patogénesis de la enfermedad vascular⁸¹.

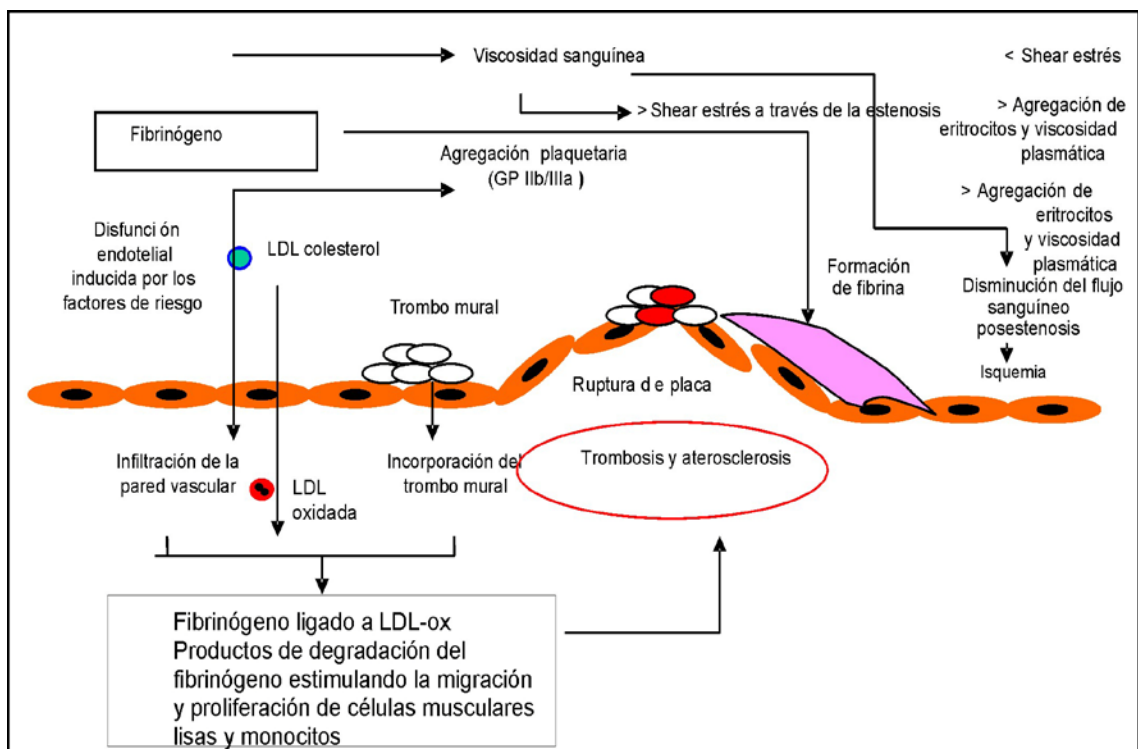


Fig. 20. Mecanismos potenciales por los cuales la hiperfibrinogenemia puede promover aterosclerosis, inflamación, trombosis e isquemia (adaptado de Lowe GDO)⁸²

2.2.3.3 FACTORES DE RIESGO COMUNES ENTRE LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES Y LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES (ATEROSCLEROTICAS)

Varios autores investigaron la asociación entre la enfermedad periodontal y la aterosclerosis o sus mayores complicaciones clínicas como las enfermedades cardiovasculares. En un estudio quedó evidente que la higiene dental precaria y la pérdida ósea de origen periodontal podrían estar ligadas con la ocurrencia de enfermedades cardiovasculares.⁸³

De acuerdo con Machado *et al*⁶⁹ (2004), otros factores de riesgo comúnmente encontrados en ambas patologías son edad, estrés, nivel socioeconómico, grasa corporal.

Amar y Han⁸⁴ (2002) constataron que la periodontitis y la enfermedad cardiovascular comparten muchos factores de riesgo, siendo que, dentro de ellos el más significativo es el tabaquismo. Semejanzas significantes también fueron encontradas en el proceso patogénico de la enfermedad cardiovascular y de la periodontitis, incluyendo hiperrespuesta a monocitos, elevaciones de nivel sistémico de PCR, y de fibrinógeno.

El cigarro aparece como el principal factor de riesgo común a ambas enfermedades (Enfermedad periodontal y Enfermedad cardiovascular), siendo que el tabaquismo es conocido no solo como un factor de riesgo en común, sino como una variable que puede confundir algunos estudios, visto que el cigarro y la pobreza socioeconómica están ligados, a pesar de que el consumo de cigarro tiene propiedades patogénicas tanto en la enfermedad periodontal así como en la aterosclerosis. De un punto de vista biológico, el cigarro puede inducir, así como las infecciones periféricas, una irritación endotelial a través de agentes nocivos, efectos antigénicos y/o la estimulación de citoquinas proinflamatorias⁸⁴.

2.2.3.4 EFECTO DEL TRATAMIENTO PERIODONTAL SOBRE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Se han realizado ensayos clínicos de intervención periodontal para medir el comportamiento de PCR, fibrinógeno, amiloide-A sérico y citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF- α). También se ha medido la dilatación mediada por flujo vascular.

Aunque existe controversia acerca del papel fisiológico de la PCR como valor pronóstico de riesgo cardiovascular se ha recomendado que es apropiado hacer modificaciones en el estilo de vida en pacientes con niveles de PCR elevados, tales como controlar obesidad, hábito de fumar, diabetes y falta de ejercicio.⁸⁵

Ebersole y Machen fueron los primeros en reportar el impacto del tratamiento periodontal en la PCR. Utilizando tratamiento periodontal (raspado y alisado radicular) y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (flurbiprofeno), encontraron que estos tratamientos podrían reducir los niveles séricos de PCR.⁸⁶

En una población escocesa (11 869 sujetos mayores de 35 años) se reportaron 555 ECV, 170 fueron mortales y 411 se atribuyeron a cardiopatía coronaria. Al ajustar diferentes variables, los participantes con higiene oral deficiente (menos de un cepillado/día) tuvieron mayor riesgo (70%) de ECV y muerte, que aquellos que cepillaban sus dientes dos veces/día. Se encontró una asociación significativa entre la frecuencia del cepillado y marcadores de inflamación sistémica. Los sujetos que menos se cepillaban presentaban concentraciones aumentadas de PCR ($4,18 \pm 6,95\text{mg/l}$) y de fibrinógeno ($2,98 \pm 0,77\text{mg/l}$).⁸⁷

El tratamiento periodontal no quirúrgico aún en pacientes sistémicamente sanos y sin ninguna otra fuente de inflamación evidente, puede reducir los niveles de hs-PCR e IL-6. Marcaccini y colaboradores encontraron concentraciones plasmáticas de IL-6 en el grupo control (n=20) de 0,25 pg/ml

(0,25-0,49 pg/ml) antes del tratamiento y 0,35 pg/ml (0,25-1,8 pg/ml) tres meses después del tratamiento. En el grupo experimental (n=25) con periodontitis fueron de 3,3 pg/ml (0,25-41,2 pg/ml) al inicio del estudio y 0,25 pg/ml (0,25-21,5 pg/ml) al final del tratamiento. La hs-PCR inicialmente tuvo un promedio de 1,2 mg/l y de 0,9 mg/l en el grupo experimental y control, respectivamente (valor $p > 0,05$). Hubo una disminución mayor del 50 % en las concentraciones de IL-6 y hs-CRP en el grupo experimental a los tres meses después de la terapia.⁷⁶

El ligando CD₄₀ también puede estar aumentado en pacientes con periodontitis, sin embargo, no disminuyó a los tres meses después del tratamiento. Las concentraciones de MCP-1, sP-selectin, sVCAM-1 y sICAM-1 se comportaron igual. Todos los parámetros clínicos periodontales (profundidad de bolsa, sangrado al sondaje) mejoraron después de la terapia periodontal, sólo la IL-6 mostró una correlación positiva con la enfermedad y el número de sitios con profundidad al sondaje mayor de 4 mm. Los resultados sugieren que el aumento de IL-6 y PCR puede ser causado en algunos casos por inflamación periodontal.⁷⁶

Un estudio de D'Aiuto y colaboradores indica que la terapia periodontal de raspado y alisado radicular puede reducir significativamente la PCR y los niveles séricos de IL-6. Al evaluar 94 sujetos tratados con periodontitis severa generalizada, se observó una reducción significativa ($p < 0,0001$) de IL-6 sérica (0,2 ng/l, IC 95 % 0,1-0,4 ng/l) y PCR (0,5 mg/l, IC 95 % 0,4 -0,7,) seis meses después del tratamiento. Aunque la reducción promedio de la PCR con la terapia periodontal fue modesta, los pacientes que tuvieron una mejor respuesta a la terapia periodontal también tuvieron una tendencia a disminuir de categoría de riesgo cardiovascular basadas únicamente en los valores de PCR (OR 4,8, IC 95 %: 1,4-15,8) sin tener en cuenta las estimaciones de riesgo clásicas (fumar, diabetes, obesidad, hiperlipidemia, hipertensión, edad y género), y al ajustar variables como edad, sexo, origen étnico y hábito de fumar. A mayor extensión y severidad de la periodontitis hubo mayor tendencia a una PCR elevada (OR 5,6; IC 95 % 1,2- 27,4)⁸⁸

Estudios posteriores confirman estos hallazgos con terapia antibiótica local (microesferas de tetraciclina) adjunta a la terapia mecánica, además reportan disminución en colesterol total y de baja densidad, y en el conteo de leucocitos.⁸⁹

La disfunción endotelial es un evento temprano en la aterosclerosis antes de que la evidencia anatómica aparezca. La dilatación mediada por flujo (DMF) de la arteria braquial es un método no invasivo para evaluar la función endotelial.⁹⁰ Se ha reportado un deterioro funcional de la arteria braquial en pacientes con enfermedad periodontal, en ausencia de alteraciones estructurales de la pared vascular.

Seinost y colaboradores evaluaron la función endotelial en 30 sujetos con periodontitis severa y 31 sujetos control por medio de DMF en arteria braquial. Se realizó tratamiento periodontal no quirúrgico, enjuagues con gluconato de clorhexidina al 0,1% y administración de antibióticos sistémicos (amoxicilina + ácido clavulánico + metronidazol). Se encontró una reducción en la carga bacteriana y mayor dilatación de las paredes vasculares en el grupo experimental, regresando a valores comparables al grupo control. No está claro si el efecto sobre la función endotelial y la PCR en realidad se debió al tratamiento periodontal mecánico o farmacológico⁹¹.

El grupo de Tonetti estudió en 120 sujetos con periodontitis severa el efecto en la DMF del tratamiento periodontal. Se administró un tratamiento intensivo (alisado radicular, extracciones y microesferas de minociclina) al grupo experimental (n=61), mientras que el grupo control recibió tratamiento en la comunidad (n=59). Encuentran mayor DMF en el grupo de experimentación luego de 60 días. Mercanoglu reporta hallazgos similares y concluye que la función endotelial en pacientes con periodontitis se encuentra alterada pero se recupera después de la terapia periodontal.⁹⁴

Aunque muchos estudios han demostrado una reducción en uno o más marcadores después de la terapia periodontal varios ensayos no han

mostrado ningún efecto. Ide y colaboradores tomaron 39 sujetos con periodontitis crónica moderada a severa y no fumadores, se les realizó tratamiento no quirúrgico, tras seis semanas se evaluaron parámetros clínicos e inflamatorios. Encontraron que la terapia no influyó en los niveles circulantes de PCR sérica, fibrinógeno, IL-1 β , IL-6, TNF- α o α -amiloides-A. Estos hallazgos sugieren que el solo tratamiento periodontal puede ser insuficiente para reducir el riesgo de ECV⁹².

Offenbacher y colaboradores realizaron un ensayo clínico denominado Periodontitis y eventos vasculares (PAVE). Para ello, tomaron 303 sujetos con periodontitis e historia de ECV, quienes fueron aleatorizados a un grupo de intervención periodontal (n=151) que consistió en raspado y alisado radicular en boca completa, y a un grupo control tratado en la comunidad (n=152). Usando análisis por intención de tratar no hubo un efecto significativo en los niveles de hs-PCR sérica ni en IL-1 β en fluido crevicular (producido en el surco gingival) en el primer grupo comparado con el control. Sin embargo en la discusión se plantea que la obesidad pudo mantener los niveles de hs-PCR altos por lo que la terapia periodontal en esta muestra no tuvo un impacto en su reducción⁹³.

Por lo general, en dichos estudios el tratamiento activo aplicado fue el desbridamiento mecánico profesional en comparación con un grupo control que recibió el tratamiento al final del estudio después de la medición de los resultados. El tratamiento incluyó cirugía periodontal o la administración local o sistémica de antibióticos. En algunos casos el grupo control fue de pacientes periodontales no tratados o pacientes que recibieron atención en la comunidad.⁹⁴

2.2.4 FIBRINÓGENO

La disfunción endotelial y la inflamación participan en forma determinante en todo el proceso de aterogénesis, inicio, progresión y su mayor expresión clínica: síndromes coronarios agudos (SCA). Dentro de este escenario, el

fibrinógeno (Fibrinógeno) reactante de fase aguda, con activa participación en la función endotelial, trombosis e inflamación ha demostrado ser una variable independiente de riesgo cardiovascular⁹⁵, con participación en fenómenos de resistencia a heparina y terapia fibrinolítica.⁹⁶

2.2.4.1 ESTRUCTURA Y FISIOLÓGÍA

El Fibrinógeno es una glicoproteína dimérica con peso molecular de 340kDa con una estructura de tres cadenas polipeptídicas (alfa, beta y gamma), las dos subunidades están compuestas de un dominio D que contiene una región globular, y un dominio E que contiene un enlace disulfuro que une ambas subunidades. Se sintetiza principalmente en el hígado por los hepatocitos⁹⁷ y cuya principal función en la coagulación es transformarse por acción de la trombina en fibrina insoluble. Tiene una vida media de 100 horas (3 a 6 días) y los niveles plasmáticos de 150 a 450 mg/dL superan las concentraciones mínimas (50 a 100 mg/dL) requeridas para la hemostasia.

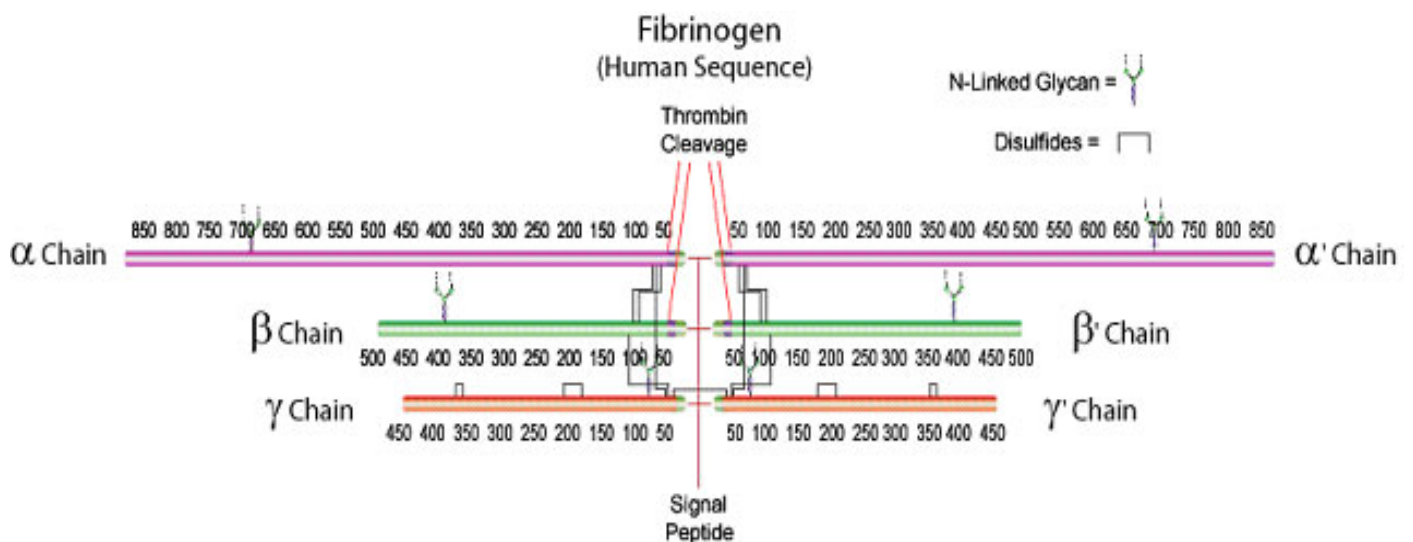


Fig. 22. Molécula de fibrinógeno¹²⁸

Es parte de la cascada de coagulación de proteínas. El resultado final de la cascada es la producción de trombina que convierte el fibrinógeno en fibrina.

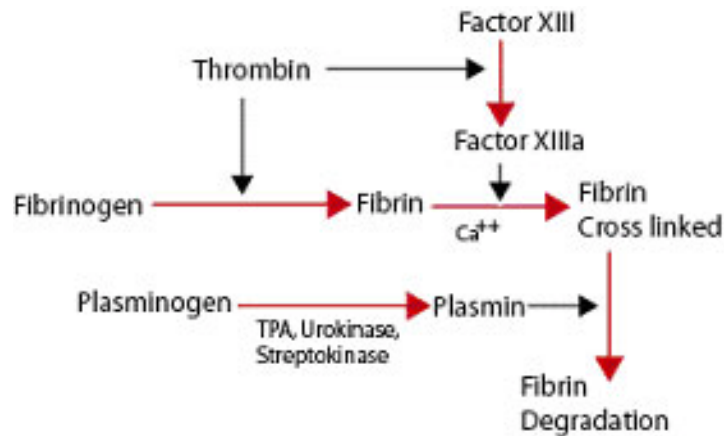


Fig. 23. Cascada de coagulación de proteínas¹⁰²

Es una proteína de fase aguda conocida como factor I que como expresión de una respuesta inflamatoria puede incrementar 2 a 20 veces su valor normal. Durante esta respuesta se observan cifras anormales de Fibrinógeno de 3 a 5 días, hasta que la inflamación remite y gradualmente retorna a su nivel basal⁹⁸. Tiene un catabolismo mediado por plasmina que al actuar sobre el Fibrinógeno y la fibrina genera productos de degradación D y E que estimulan producción de macrófagos, interleucina-6 y otros factores que activan hepatocitos e incrementan su síntesis. Estos mecanismos son importantes para la regulación y modificaciones que se observan en la reacción de fase aguda⁹⁹

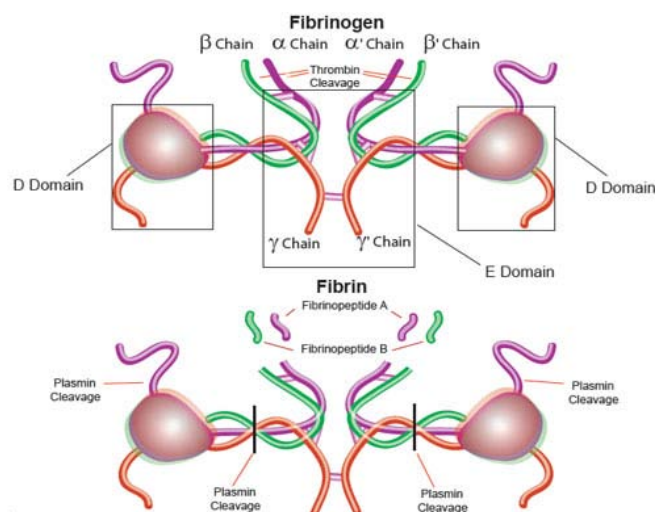


Fig. 24. Degradación de Fibrinógeno en Fibrina¹²⁸

2.2.4.2 USO DIAGNOSTICO

Los niveles pueden ser medidos en sangre venosa. Los niveles normales varían entre 1.5 a 4 g/L, dependiendo del método usado. En circunstancias normales, el fibrinógeno es medido usando muestras de plasma con citrato en el laboratorio, sin embargo también pueden ser analizadas muestras de sangre completa usando la técnica de tromboelastometria (se inhibe la función plaquetaria usando citocalasina D).¹⁰⁰

Los niveles más altos son, entre otros, asociados con la enfermedad cardiovascular ($> 3,43 \text{ g / L}$). Pueden estar elevados en cualquier forma de inflamación, ya que es una proteína de fase aguda, por ejemplo, es especialmente evidente en el tejido gingival humano durante la fase inicial de la enfermedad periodontal. Los niveles de fibrinógeno aumentan durante el embarazo en un promedio de $4,5 \text{ g/l}$, en comparación con un promedio de 3 g/l en mujeres no embarazadas.¹⁰¹

2.2.4.3 DETERMINACION DEL TIEMPO DE FIBRINOGENO: METODO DE CLAUS

El método de Clauss mide el índice de conversión del fibrinógeno en fibrina en presencia de un exceso de trombina, este método ha demostrado ser una prueba rápida, sensible y exacta.

Cuando el plasma diluido se coagula por exceso de trombina, el nivel de fibrinógeno es inversamente proporcional al tiempo de coagulación.

- Muestra: El plasma para el ensayo debe prepararse a partir de sangre venosa total citrada, sin heparina, EDTA ni oxalato.
- Valores de referencia: Rango normal: $2-4 \text{ g/L}$.

2.2.4.4 PATOFISIOLOGÍA EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El Fibrinógeno tiene una actividad importante en el proceso de inflamación, aterosclerosis y trombogénesis y aunque el conocimiento es incompleto, mecanismos como el aumento de la viscosidad sanguínea, agregación

plaquetaria y trombosis pueden incrementar el riesgo cardiovascular. El Fibrinógeno también modula la disfunción endotelial y promueve migración y proliferación de las células del músculo liso (Fig. 25).¹⁰²

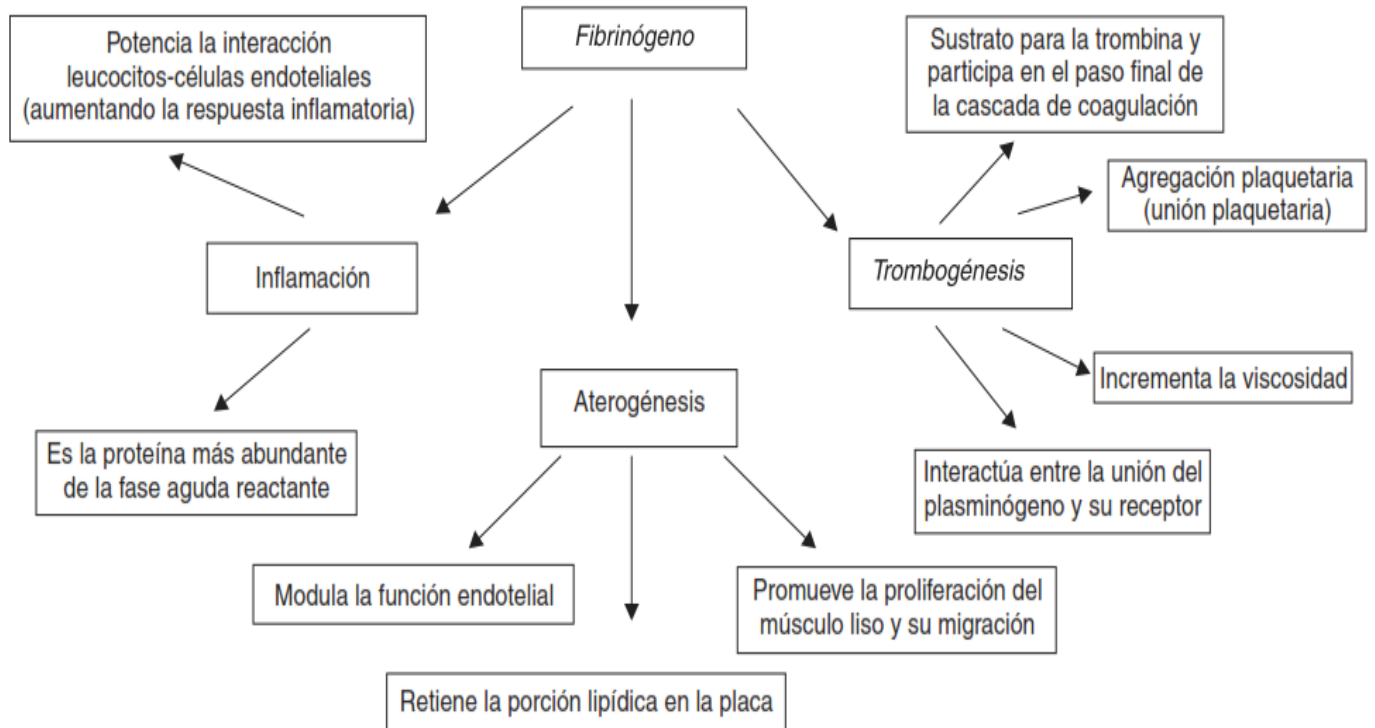


Fig. 25. Participación del fibrinógeno en los tres mecanismos más importantes de la patofisiología de la enfermedad cardiovascular: inflamación, aterogénesis y trombogénesis.

Modificada de Kamath & Lip.¹¹⁴

2.2.4.5 INFLAMACIÓN

Experimentalmente se ha demostrado acúmulo de fibrina en tejidos con inflamación y existe una relación directa entre inflamación y reducción del Fibrinógeno¹⁰³. Inicialmente este proceso es mediado por una interacción con leucocitos a través de sus receptores de superficie (moléculas de adhesión celular (MAC) -1 y alfa X beta 2). Estos monocitos y neutrófilos en su unión con el Fibrinógeno pueden inducir específicamente a los receptores de las MAC -1. Esta habilidad de acoplamiento resulta de la maduración que ocurre en el receptor durante el proceso de diferenciación celular que facilita la

respuesta quimiotáctica, con la particularidad de que el sitio de interacción del receptor con el Fibrinógeno no es compartido por ninguna otra integrina. Los mecanismos que inducen los cambios proinflamatorios en los leucocitos son el aumento de calcio intracelular y un incremento en la expresión de marcadores de activación de neutrófilos. Este proceso incrementa la fagocitosis, toxicidad mediada por anticuerpos y retraso en la apoptosis.¹⁰⁴

El Fibrinógeno se une a la molécula de adhesión intercelular - 1 (ICAM-1) y potencia la interacción entre monocitos y células endoteliales, regula e incrementa las concentraciones de ICAM-1 sobre la superficie de las células endoteliales, fortalece la adhesión de leucocitos,¹⁰⁵ contribuye a la agregación plaquetaria y su interacción con ICAM-1 se asocia con proliferación celular. Toda esta evidencia establece su importancia como mediador célula – célula y su participación en el proceso de adhesión e inflamación.

2.2.4.6 ATEROGÉNESIS

En este proceso la fibrina participa y contribuye al crecimiento de la placa y el Fibrinógeno y sus metabolitos inducen disfunción endotelial por mecanismos como: 1) liberación de mediadores vasoactivos por su unión a las células endoteliales, 2) modulación de la permeabilidad y migración de estas células reforzando su depósito en el espacio subendotelial, 3) promoción para la proliferación y quimiotaxis del músculo liso y 4) proporción de superficie de absorción para acumulación extracelular de lipoproteínas de baja densidad, que facilita su transferencia a los macrófagos, mecanismo fundamental en la formación de células espumosas.

2.2.4.7 TROMBOSIS

El daño endotelial mediado por ruptura o erosión, expone al factor tisular, el cual activa la vía extrínseca de la cascada de coagulación a través del factor VII. El contacto de la sangre con la lesión endotelial inicia la vía intrínseca por activación del factor XII y la agregación plaquetaria. Considerando en el inicio la inestabilidad de un trombo predominantemente plaquetario, la activación de la cascada es un proceso imprescindible (Fig. 26).¹⁰²

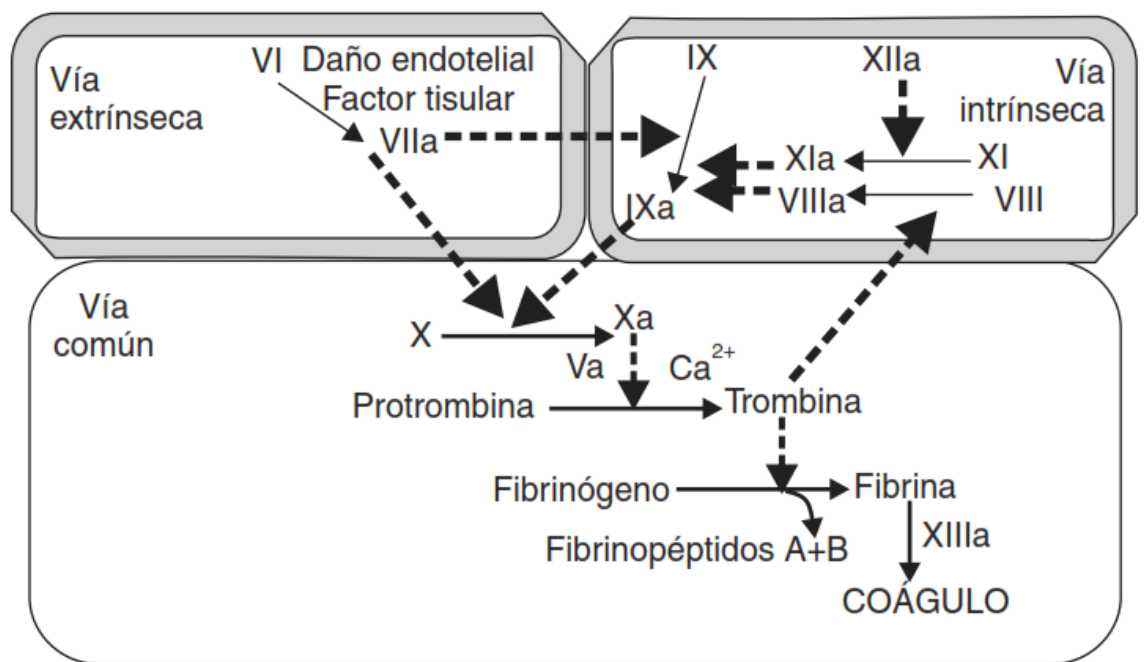


Fig. 26. Se observan las tres vías de la cascada de coagulación. Las flechas continuas representan el paso de un factor inactivo a uno activo y las punteadas la activación de un factor por otro¹⁰²

La contribución del Fibrinógeno en la enfermedad arterial coronaria (EAC) se explica por su actividad en la parte final de la cascada de coagulación y su participación en la agregación plaquetaria y en la formación de un trombo rico en plaquetas y/o fibrina. Agregación plaquetaria y trombosis: el Fibrinógeno se une al receptor de superficie plaquetaria IIb/IIIa y origina la formación de un trombo mediante la activación y agregación plaquetaria.

Formación del trombo de fibrina: Es el precursor de trombosis mural y a través de una red de fibrina firme y rígida participa directamente en el tamaño, estructura y remodelación del trombo. También interfiere en la unión del plasminógeno con su receptor, lo que modifica desfavorablemente la fibrinólisis endógena e induce una menor remodelación del trombo. Viscosidad de la sangre: el Fibrinógeno es el mayor determinante de la agregación eritrocitaria y de la viscosidad de la sangre, su incremento interfiere con la microcirculación y por la velocidad de fricción produce daño endotelial y trombosis.

2.2.4.8 FACTORES QUE MODIFICAN EL FIBRINOGENO

Además de la relación que se ha demostrado entre los niveles de Fibrinógeno y riesgo cardiovascular, algunos factores endógenos o exógenos pueden modificar su nivel (Tabla 12).

Tabla 12. Factores endógenos y exógenos que modifican los niveles de fibrinógeno

| Aumentan | Disminuyen |
|---|-------------------------------|
| Factores endógenos | |
| GENÉTICOS | |
| Polimorfismos -455G/A -148C/T, Bcl1, 854G/A Arg448Lis, R/K488 | ? |
| Factores exógenos | |
| Sexo femenino | Sexo masculino |
| Raza negra | Raza blanca |
| Edad avanzada | |
| LDL. colesterol elevados | LDL y colesterol disminuidos |
| HDL disminuida | HdL elevada |
| Embarazo | |
| Menopausia | Terapia de reemplazo hormonal |
| Diabetes mellitus | Hepatitis crónica |
| Hipertensión arterial | |
| Índice masa corporal > 30 | Bajar de peso |
| Infecciones: <i>Clamydia</i> , <i>H. pylori</i> | |
| Tabaquismo | |
| Anticonceptivos orales | |
| Invierno | |
| Ejercicio intenso | |
| Consumo de alcohol > 60 g al día | |

Factores endógenos

- Genéticos

Las variaciones plasmáticas del Fibrinógeno parecen estar reguladas por polimorfismos (20% a 51%) y se encuentra formado por tres cadenas estructurales: gamma, alfa y beta codificadas por tres genes en el cromosoma 4 en el locus 4q23-q3237 y su síntesis se regula por el polimorfismo de cadena β .

Aunque varios polimorfismos en el promotor -455 G/A, -148 C/T, BclI, TaqI, -854 G/A, R448K tienen relación estrecha con el incremento plasmático del Fibrinógeno y la EAC, específicamente el polimorfismo -455 G/A se asocia con mayores niveles de FG y con un mayor riesgo de trombosis (40%). Los valores más elevados de Fibrinógeno se observan en pacientes con el gen homocigoto -455AA (390 mg/dL) en relación con el heterocigoto 455GA (320 mg/dL) y homocigoto -455GG. (310 mg/dL) ($p < 0.05$) En individuos con el alelo -455A podría existir un estado de hipercoagulabilidad y una fuerte respuesta de fase aguda como expresión fisiopatogénica para progresión de la aterosclerosis coronaria.

El polimorfismo BclI incrementa dos veces el riesgo de infarto (OR 2.4; 95% CI 1.3-4.6) y de eventos adversos cardiovasculares. En presencia del genotipo B1B1 se han observado niveles de Fibrinógeno de 274 mg/dL, en heterocigotos de 298 mg/dL y con el genotipo B2B2 de 369 mg/dL. Sin embargo, ningún estudio ha demostrado una relación entre polimorfismos, (TaqI, Bcl I, -455G/A y SacI) niveles de Fibrinógeno y EAC.⁴⁶ Por otra parte, considerando la interacción entre gen-medio ambiente, los polimorfismos codificados por la cadena β del Fibrinógeno parecen influir en la respuesta individual al tabaquismo.¹⁰⁶

Factores exógenos

En la Tabla 12 se resumen todos los factores que pueden modificar los niveles de Fibrinógeno. El estudio PRIME realizado en 10,500 individuos sanos (50-59 años) demostró una relación estrecha entre niveles elevados de

Fibrinógeno con edad, índice de masa corporal, cintura, tabaquismo, diabetes, LDL, HDL, menor consumo de alcohol, nivel de educación y ejercicio.

- Sexo y edad

Aunque algunos datos sugieren que independientemente de la edad, embarazo y uso de anticonceptivos orales, el Fibrinógeno se encuentra más elevado en el sexo femenino que en el masculino, sin embargo, estos resultados son controversiales. El incremento del Fibrinógeno en relación con la edad pudiera atribuirse más a una deficiencia orgánica para disponer del Fibrinógeno circulante que a un aumento en su síntesis.

- Índice de masa corporal

En ambos sexos existe una correlación directamente proporcional con los niveles de Fibrinógeno y el índice de masa corporal, observándose los niveles más elevados con índices $> 30 \text{ kg/m}^2$.⁵⁹ La disminución del Fibrinógeno mediante reducción del peso corporal sugiere que la obesidad asociada a hiperfibrinogenemia podría tener un impacto similar al de los factores de riesgo tradicionales y que el control del peso y por consiguiente del Fibrinógeno, podría reducir mortalidad por enfermedades cardiovasculares y tromboembólicas.

- Síndrome metabólico

Su definición clásica incluye por lo menos tres de los siguientes indicadores: índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$, lipoproteínas de alta densidad $< 1.13 \text{ mmol/L}$, triglicéridos $\geq 1.80 \text{ mmol/L}$, glucosa $\geq 5.5 \text{ mmol/L}$ y tensión arterial diastólica $\geq 90 \text{ mm Hg}$.⁶¹ En este síndrome se han demostrado mayores niveles de Fibrinógeno ($300.2 \pm 3.0 \text{ mg/dL}$) en relación con controles, ($285.1 \pm 1.9 \text{ p} = 0.01$) por lo que considerando la fisiopatogenia de la EAC, la hiperfibrinogenemia u otro indicador de inflamación podrían ser el componente olvidado de este síndrome.

- Ejercicio físico

Ocasional

En hombres jóvenes (26.6 ± 3.6 años) sometidos a esfuerzo máximo y submáximo se han demostrado cambios en el volumen plasmático del Fibrinógeno de 266.3 ± 14.5 a 222.2 ± 23.9 mg/dL y de 239.5 ± 45.4 a 209.7 ± 42.4 mg/dL respectivamente.⁶³ Aunque otros estudios no han podido reproducir estos resultados, existe evidencia que el ejercicio mejora la fibrinólisis al incrementar el activador tisular del plasminógeno y disminuir su inhibidor.⁶⁴ Sin embargo, esta diferencia podría atribuirse a la heterogeneidad observada en las poblaciones, protocolos de ejercicio, procesamiento de pruebas y métodos para determinar el Fibrinógeno.

Regular

Este tipo de ejercicio en comparación con el de fin de semana reduce significativamente morbilidad y mortalidad cardiovascular, riesgo de cardiopatía isquémica (15%) y niveles de Fibrinógeno. Un programa constante podría disminuir el riesgo de EAC a través de una disminución del Fibrinógeno.

- Períodos estacionales

En la época invernal la mayor incidencia de infarto con elevación del ST se ha atribuido a vasoconstricción coronaria y posibles infecciones, sin embargo deben ser considerados otros mecanismos de trombosis como factores hemostáticos, disfunción endotelial e inflamación. En esta época se ha demostrado en pacientes > 75 años niveles de Fibrinógeno > 350 mg/dL en comparación con el verano (< 295 mg/dL, $p < 0.00001$).

- Factores socioeconómicos

Aunque no existe un claro mecanismo, evidencias recientes sugieren que la relación inversa entre el estado socioeconómico y la EAC podría explicarse en parte por diferentes niveles de Fibrinógeno. Al analizar en adultos de ambos sexos el medio socioeconómico en la infancia (altura de adulto, clase social

del padre y educación) se demostró una relación inversa con los niveles de Fibrinógeno. En el grupo con el estado socioeconómico bajo (calidad del empleo) se observaron los niveles más elevados de Fibrinógeno con una diferencia de 220 mg/ dL (95% CI 0.13-0.31) para el género masculino y 370 mg/dL (CI 0.18-0.56) para el femenino ($p < 0.0001$).

- Estado hormonal

Los anticonceptivos orales a través del aumento de estrógenos incrementan significativamente los niveles de Fibrinógeno y cuando éstos se suspenden las cifras de Fibrinógeno se normalizan en los siguientes tres meses. La menopausia tiene un efecto independiente sobre los niveles de esta proteína y durante el climaterio la hiperfibrinogenemia aumenta el riesgo de EAC (40%) en comparación con premenopáusicas de la misma edad. Aunque el tratamiento substitutivo parece conferir un efecto protector al disminuir viscosidad plasmática y Fibrinógeno, otros datos sugieren que el Fibrinógeno se incrementa o no se modifica. La inconsistencia demostrada entre Fibrinógeno, EAC y terapia hormonal substitutiva podría atribuirse a la heterogeneidad de la población y tratamiento utilizado, por lo que muchas interrogantes se encuentran en espera de evidencias que emanen de estudios bien diseñados.

- Tabaquismo

La forma activa o pasiva se asocia estrechamente con hiperfibrinogenemia, por lo que éste podría ser otro mecanismo importante en la génesis multifactorial de eventos cardiovasculares adversos asociados a este hábito.

Por cada cigarro diario el Fibrinógeno incrementa 35 mg/dL⁵² y en 10 años, independientemente del sexo, el riesgo cardiovascular crece exponencialmente con los niveles de Fibrinógeno. (180 a 450 mg/dL). En fumadores pasivos del sexo femenino se han demostrado rangos de Fibrinógeno más altos (86 a 120 mg/dL) en relación a controles. Estos valores corresponden aproximadamente a un 40% o 60% de lo observado en fumadores activos.

Los niveles de Fibrinógeno más elevados se observan en pacientes con infarto y tabaquismo activo (24 horas previas) en relación con grupos que no fumaron.⁸⁸ Un efecto similar se ha observado en fumadores crónicos (22.7 ± 1.3 mg/kg), en comparación con no fumadores. (16.0 ± 1.3 mg/kg, $p < 0.01$). Posterior a la suspensión del hábito (dos semanas) se ha observado una disminución importante del Fibrinógeno en relación con los valores iniciales. El mecanismo por el cual el tabaquismo incrementa los niveles de Fibrinógeno se atribuye a una reacción inflamatoria en bronquios, alvéolos y vasos pulmonares con liberación de citoquinas (interleuquinas – 6) que activan su producción hepática.

- Infecciones

Se ha observado una relación directa con infecciones, (*Helicobacter pylori* y *Clamidia pneumoneae*) niveles elevados de Fibrinógeno y mayor riesgo de EAC. También se han demostrado en pacientes con infarto cerebral, hipertensión y EAC anticuerpos contra *C. pneumoneae*. Aunque no es claro el mecanismo por el cual estos microorganismos modifican el riesgo cardiovascular, infecciones agudas o crónicas podrían aumentar las proteínas de fase aguda, incluyendo al Fibrinógeno. Han fallado estudios que intentan establecer una relación entre infección, EAC y Fibrinógeno, por lo que esta hipótesis se encuentra en espera de mayor evidencia.

2.2.4.9 RELACION ENTRE FIBRINOGENO, ENFERMEDAD PERIODONTAL Y ATEROSCLEROSIS.

Las infecciones localizadas resultan en un aumento de la inflamación y la pérdida de tejido en el periodonto provoca en el huésped cambios sistémicos que se manifiestan en un incremento de los reactantes de fase aguda.¹⁰⁷

Varios mediadores de la inflamación están elevados en la sangre periférica de sujetos con enfermedad periodontal, lo que sugiere que la inflamación periodontal bien contribuye directamente en la elevación de la concentración de aquellas sustancias en la sangre periférica o aumenta las señales a órganos distantes para producirlas (p. ej. el hígado). Estas proteínas pueden

tener efectos deletéreos en otros órganos blanco (p. ej. Corazón, cerebro) modulando el progreso de la enfermedad como en el caso de la aterosclerosis.

Las enfermedades periodontales están asociadas con un incremento de fibrinógeno. Esto es significativo porque fibrinógeno es aceptado como medida del nivel de inflamación sistémica, e incrementos en los niveles de fibrinógeno están asociados con incremento en el riesgo para aterosclerosis. En pacientes con ambas enfermedades (enfermedad periodontal y aterosclerosis) los niveles de fibrinógeno están elevados por encima del nivel observado en pacientes con una sola enfermedad²⁵. La enfermedad periodontal también puede provocar un aumento transitorio en los niveles circulantes de IL-1b, TNF-a, y la prostaglandina E2 (PGE). Este puede ser el primer paso en la contribución de las enfermedades periodontales a la inflamación sistémica.¹⁰⁸

Los niveles elevados de fibrinógeno, IL-6, y neutrófilos en pacientes con periodontitis puede darse cuando las bacterias, productos bacterianos y citoquinas entran en la circulación.

Kweider y col. (1993) comparó 50 pacientes con EP y 50 pacientes sanos. Y observó que los casos tenían un incremento de fibrinógeno y de células blancas en sangre en comparación con los controles, los cuales son dos factores asociados con un incremento de la viscosidad sanguínea y del riesgo de trombosis.¹⁰⁹

Recientemente (2010), Cesar de Oliveira y sus colegas realizaron una encuesta En una población escocesa (11 869 sujetos mayores de 35 años) se reportaron 555 ECV, 170 fueron mortales y 411 se atribuyeron a cardiopatía coronaria. Al ajustar diferentes variables, los participantes con higiene oral deficiente (menos de un cepillado/día) tuvieron mayor riesgo (70%) de ECV y muerte, que aquellos que cepillaban sus dientes dos veces/día. Se encontró una asociación significativa entre la frecuencia del cepillado y marcadores de inflamación sistémica. Los sujetos que menos se cepillaban presentaron concentraciones aumentadas de PCR ($4,18 \pm 6,95\text{mg/l}$) y de fibrinógeno ($2,98 \pm 0,77\text{mg/l}$)¹¹⁰.

2.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál será el nivel de fibrinógeno plasmático en pacientes con enfermedad periodontal en comparación con pacientes periodontalmente sanos?

2.4 JUSTIFICACION

En los últimos años se ha sugerido que una de las fuentes de inflamación más comunes en el cuerpo es la enfermedad periodontal. La inflamación ha sido mostrada como factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular encontrándose en la patogénesis de la aterosclerosis y en las complicaciones de esta.⁷

Las enfermedades cardiovasculares, incluyendo infarto agudo de miocardio y angina de pecho, son los principales problemas de salud en países desarrollados, y son consideradas entre los principales problemas de salud en la población general. El estudio del corazón Framingham reveló que personas que bordean los 40 años, el 49% de hombres y el 32% de mujeres, tienen manifestaciones clínicas de enfermedad cardíaca isquémica durante su vida.¹¹¹

La enfermedad periodontal afecta a más de la mitad de la población y su prevalencia y severidad se incrementa con la edad.⁷ Se estima que cerca del 15% de adultos entre los 21 y 50 años y cerca del 30% de sujetos mayores de 50 tienen periodontitis severa.¹¹²

Muchas investigaciones atribuyen al fibrinógeno un valor predictivo en la génesis de eventos cardiovasculares, de tal manera que en estudios realizados se ha visto que normalmente aquellos pacientes que sufren una cardiopatía tienen la viscosidad sanguínea elevada por altos niveles de fibrinógeno. El aumento de la producción de fibrinógeno se puede deber a factores como las citoquinas, tabaco y endotoxinas. Por lo tanto, durante los procesos infecciosos crónicos es lógico pensar que nos encontraremos con altos niveles de fibrinógeno, células de la serie blanca e inmunoglobulinas.

Un aumento en el contenido de fibrinógeno puede dar lugar a efectos nocivos significativos en la microcirculación. Las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares tales como la hipertensión, la diabetes y los accidentes cerebrovasculares están acompañados por el aumento de los niveles sanguíneos de fibrinógeno, sus efectos perjudiciales pueden ser más pronunciados si existen otras enfermedades inflamatorias que acompañen este cuadro. Además, el aumento del nivel de Fibrinógeno en la sangre, aumenta la viscosidad del plasma y la agregación de glóbulos rojos, causando un aumento en la viscosidad de la sangre. Este proceso puede conducir a un aumento del estrés de resistencia al flujo de sangre, la activación de moléculas de adhesión vascular y las integrinas, y plaquetas. Estos sucesos pueden conducir a la unión incluso mayor de Fibrinógeno al endotelio vascular y una trombogénesis mejorada de plaquetas.³¹

La tendencia actual de la atención médica está orientada a tomar una actitud de prevención antes que una de intervención, las investigaciones se dirigen cada vez más hacia la elucidación de los factores predisponentes que conducen a la progresión de la aterosclerosis y el desarrollo de la apropiada intervención temprana. A pesar de que existe abundante evidencia científica mundial que respalda la asociación entre ambas enfermedades, en nuestro país no se han realizados suficientes estudios que corroboren los resultados en la población peruana, la misma que presenta características propias como la raza, los hábitos y factores sociales y culturales. Es por esto que se realiza esta investigación en donde se evalúa la conexión entre las infecciones periodontales y las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno, con el objetivo de encontrar una asociación entre ambas enfermedades en nuestra población y así incentivar al tratamiento de infecciones orales de origen periodontal como protocolo en los programas de prevención, así como el tratamiento de pacientes cardíopatas ya que el costo atribuible a las secuelas de la enfermedad aterosclerótica es muy grande. La periodontitis es tratable y, además, se puede prevenir. La confirmación experimental de esta relación sumaría a las opciones disponibles de los médicos y profesionales de salud pública una opción viable y menos costosa para el control de la epidemia de enfermedades cardiovasculares.

2.5 OBJETIVOS

2.5.1 Objetivo general

Determinar el nivel de fibrinógeno plasmático en pacientes con enfermedad periodontal en los pacientes del Centro Medico Naval “CMST” en el año 2013.

2.5.2 Objetivos específicos

- Determinar el nivel de fibrinógeno plasmático en pacientes con enfermedad periodontal crónica localizada.
- Determinar el nivel de fibrinógeno plasmático en pacientes con enfermedad periodontal crónica generalizada.
- Determinar el nivel de fibrinógeno plasmático en pacientes periodontalmente sanos.
- Comparar los niveles de fibrinógeno plasmático en pacientes con enfermedad periodontal crónica localizada, generalizada y controles sanos.

2.6 HIPOTESIS

La enfermedad periodontal produce elevación del nivel de fibrinógeno plasmático.

III. MATERIALES Y METODOS

3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

ANALITICO: porque está dirigido a estudiar porque sucede determinado fenómeno y porque investiga un factor que tiene influencia en el fenómeno que se estudia,

OBSERVACIONAL: porque no existe manipulación de las variables por parte del investigador.

TRANSVERSAL: porque se mide la prevalencia del efecto de las enfermedades crónicas en el nivel de fibrinógeno plasmático en una muestra poblacional en un solo momento temporal.

3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

40 Pacientes que acuden al departamento de Periodoncia del servicio de Estomatología del Centro Medico Naval "CMST". El tipo de muestreo fue no probabilístico intencional con criterios de inclusión y exclusión. El tamaño de la muestra estará determinado por el investigador, basándose en los antecedentes revisados.

- Grupo Periodontitis crónica localizada: 15 sujetos entre hombres y mujeres con diagnóstico de periodontitis según la ficha de periodontograma utilizada en el Dpto. de Estomatología del Centro Medico Naval "Cirujano Mayor Santiago Távara" (anexo 1) sin antecedente de alguna otra condición sistémica.
- Grupo Periodontitis crónica generalizada: 15 sujetos entre hombres y mujeres con diagnóstico de periodontitis según la ficha de periodontograma utilizada en el Dpto. de Estomatología del Centro Medico Naval "Cirujano Mayor Santiago Távara" (anexo 1) sin antecedente de alguna otra condición sistémica.

- Control Sano: 10 sujetos entre hombres y mujeres sin evidencia clínica de enfermedad periodontal ni ningún antecedente de enfermedad sistémica.

Los pacientes incluidos en esta investigación deben cumplir con los siguientes criterios:

- Criterios de inclusión

- (1) Pacientes en el grupo etario comprendido entre 30 – 60 años.
- (2) IMC entre 18.5 - 24,99 (según OMS)
- (3) Pacientes deben presentar un mínimo de 06 piezas dentarias para el análisis.
- (4) Pacientes con enfermedad periodontal moderada a severa según periodontograma.
- (5) Pacientes con enfermedad aterosclerótica según historia clínica de cardiología.
- (6) Expresar su deseo de participar en esta investigación y firmar el protocolo del consentimiento informado.

- Criterios de exclusión

- (1) Antecedente o presencia de alguna otra condición sistémica aguda o crónica.
- (2) Presentar enfermedad infecciosa intercurrente viral, bacteriana o fúngica o enfermedad autoinmune.
- (3) Fumadores
- (4) Obesos
- (5) Mujeres embarazadas o mujeres que estén dando de lactar.
- (6) Antecedente de trauma o extracción dentaria reciente.
- (7) Tratamiento con alguna medicación conocida que altere los niveles séricos de marcadores de inflamación sistémica (p. ej. AINES)

- (8) Pacientes que estén bajo tratamiento farmacológico que puedan afectar la manifestación de la enfermedad periodontal, como uso crónico de antibióticos, fenitoína, ciclosporina, antiinflamatorios, bloqueadores de canales de calcio o corticosteroides en los últimos 15 días.

3.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

3.3.1 VARIABLE INDEPENDIENTE:

Presencia de enfermedad periodontal crónica.

Dimensiones

- *enfermedad periodontal crónica localizada*
- *enfermedad periodontal crónica generalizada*

3.3.2 VARIABLE DEPENDIENTE

Nivel de fibrinógeno plasmático

3.3.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

| VARIABLE INDEPENDIENTE | | | | |
|-------------------------------------|---|--|---------|--|
| PRESENCIA DE ENFERMEDAD PERIODONTAL | | | | |
| DIMENSION | DEFINICION | INDICADOR | ESCALA | VALOR O CATEGORIA |
| Periodontitis localizada | Enfermedad infecciosa crónica caracterizada por la inflamación y destrucción de tejidos de soporte del diente en menos del 30% de superficies analizadas. | Diagnóstico clínico de periodontitis localizada según criterios APA. | Nominal | Presencia Ausencia |
| Periodontitis generalizada | Enfermedad infecciosa crónica caracterizada por la inflamación y destrucción de tejidos de soporte del diente en más del 30% de las superficies analizadas. | Diagnóstico clínico de periodontitis generalizada según criterios APA. | Nominal | Presencia Ausencia |
| Covariables | | | | |
| Edad | Tiempo de vida de una persona desde el nacimiento. | Edad establecida en el DNI. | Razón | 30 a 40 años 41 a 50 años 51 a 60 años |
| Genero | Características biológicas, rasgos personales y conducta que diferencia hombres de mujeres | Genero establecido en el DNI. | Nominal | Masculino Femenino |

| VARIABLE DEPENDIENTE | | | |
|--|--|--------|---|
| NIVEL DE FIBRINOGENO PLASMATICO | | | |
| DEFINICION | INDICADOR | ESCALA | VALOR O CATEGORIA |
| Nivel de Glicoproteína de fase aguda sintetizada en el hígado en plasma. | Análisis de laboratorio (método de Clauss) | Razón | Menos de 200mg/dL De 201 a 350mg/dL Mayor de 350mg/dL |

3.4 MATERIALES

- Coagulómetro BFT II.
- Centrifuga para plasma
- 2 micropipetas 100 uL y 50 uL.
- 1 Laptop, en el sistema operativo Windows 7 con el programa SPSS versión 17.0

PARA RECOLECCION DE LA MUESTRA

- 40 Muestras de sangre venosa de pacientes del Centro Medico Naval “Cirujano Mayor Santiago Távara”, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión establecidos para esta investigación según los grupos establecidos.
- 40 tubos de vacío conteniendo citrato sódico al 3.2% (tapa azul claro) de 3.5ml (dimensiones 12 x 75mm)
- 40 agujas para vacutainer 20G x 1´. BD. vacutainer
- 01 Soporte para aguja múltiple y tubo
- 01 rollo de algodón
- 01 rollo de esparadrapo
- 01 botella de alcohol 96°
- 01 Liga para torniquete.
- 01 Recipiente para la eliminación segura de las agujas usadas.
- 1 caja de Guantes de látex para examen

PARA EVALUACION PERIODONTAL

- 01 caja de guantes de látex para examen
- 40 mascarillas descartables
- 40 campos operatorios
- 02 paquete de gasa estéril
- 20 espejos bucales planos N° 5
- 01 sonda periodontal calibrada
- 20 Pinzas para algodón
- 40 fichas de periodontograma (anexo 1)

PARA EL PROCESAMIENTO DE LA MUESTRA

- Coagulómetro o cronómetro y baño a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.
- Centrifuga para plasma
- 40 tips para micropipeta de hasta 100uL.
- Reactivo Multifibren U
- Equipamiento habitual de laboratorio

INDUMENTARIA

- Tenida blanca completa y mandilón descartable para la evaluación periodontal.

FOTOGRAFÍA

- 01 Cámara fotográfica Canon Profesional Eos Rebel T3

OTROS

- 40 fichas de periodontograma (anexo 1)
- 40 órdenes de análisis bioquímico. (anexo 4)
- 40 fichas de consentimiento informado(anexo3)
- Lapiceros

INFRAESTRUCTURA

Será realizado en dos ambientes:

- Servicio de Estomatología del Centro médico Naval "CMST"
- Servicio de Patología Clínica del Centro Médico Naval "CMST".

3.5 METODOS

3.5.1 PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

- Se presentó el proyecto de investigación a la Unidad de Docencia de la institución solicitando el permiso correspondiente para la ejecución del proyecto de investigación.

- Se coordinó con el Departamento de Estomatología y Departamento de Ayuda al Diagnóstico y Tratamiento (Servicio de Patología Clínica) del Centro Medico Naval “Cirujano Mayor Santiago Távara” con la finalidad de tener acceso a los servicios de Periodoncia para el reclutamiento de los pacientes integrantes de cada grupo y su posterior evaluación bioquímica.
- Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes luego de explicarles el objetivo de esta investigación. (anexo 3)
- Evaluación periodontal: La evaluación periodontal fue realizada a todos los integrantes de la muestra por un único odontólogo (investigador) previamente calibrado con un Gold estándar para este estudio (C.D. Esp. Sixto García Linares) para el diagnóstico de la enfermedad periodontal según criterios de la APA para optimizar la reproducibilidad de las mediciones. La severidad de la enfermedad se basó en los criterios clínicos emitidos por la Asociación de Periodoncia Americana: presencia o ausencia de sangrado al sondaje, profundidad al sondaje, recesión gingival, pérdida de inserción clínica y presencia de compromiso de furcación. La evaluación incluyó todas las piezas dentarias presentes a excepción de los terceros molares. Cada una de las piezas fue estudiada en seis sitios (mesiovestibular, mediovestibular, distovestibular, Mesiopalatino o mesiolingual, mediopalatino o mediolingual y distopalatino o distolingual), registrados en la ficha de periodontograma (anexo 1). Las mediciones fueron efectuadas mediante una sonda periodontal North Carolina con escala de medición en milímetros.
Según estos criterios, los pacientes se agruparon en tres grupos: pacientes con enfermedad periodontal localizada, pacientes con enfermedad periodontal generalizada y pacientes sin enfermedad periodontal.
- Para la recolección de la muestra: Se recolectó muestras de sangre por personal de Laboratorio (Patología Clínica) solo de los pacientes correctamente diagnosticados para cada grupo, estos fueron admitidos en el servicio de laboratorio luego de presentar el Anexo 4, que le fue emitido por el investigador luego de ser evaluado periodontalmente.

- Método de recolección del suero: las muestras de sangre fueron obtenidas de la vena antecubital de todos los pacientes por el personal de laboratorio debidamente calificado en la técnica.

A. Extracción:

Extraer la sangre al vacío con un equipo vacutainer.

- o Recoger la sangre en un tubo de vacío conteniendo citrato sódico al 3,2%
- o Respetar la proporción de 9 partes de sangre y 1 parte de citrato. Variaciones en esta relación pueden afectar el resultado de las pruebas. No deben usarse conectores o catéteres heparinizados.

B. Preparación del plasma:

Mezclar bien por inversión y centrifugar 15 minutos a 3.500 rpm, lo antes posible tras la extracción (antes de 2 horas después de tomada la muestra).

C. Estimación de fibrinógeno: El nivel de fibrinógeno se determinó mediante el tiempo de coagulación de la trombina medida de acuerdo con el método de Clauss.

TÉCNICA

El reactivo puede emplearse en forma manual o con sistemas semiautomáticos de detección del coágulo. Seguir las instrucciones de uso de los instrumentos empleados. Es recomendable realizar la medición por duplicado.

1. Atemperar, a temperatura ambiente el volumen suficiente de reactivo reconstituido.
2. Pipetear **100 µL** de plasma diluido en una cubeta de pruebas.
3. Incubar el plasma a 37°C durante 2 minutos.
4. Adicionar **50 µL** del reactivo precalentado. Simultáneamente poner en marcha el cronómetro del instrumento.
5. Registrar el tiempo de coagulación.

CÁLCULOS

Calcular el tiempo de coagulación promedio de los duplicados de las muestras y controles. La diferencia entre duplicados debe ser inferior al 5%. Repetir la prueba si es superior.

El Tiempo de Fibrinógeno puede ser expresado en g/L, a partir de la extrapolación en curva de calibración.

Calibración de Fibrinógeno: usar la CURVA MASTER incluida en el kit.

LA CONFIABILIDAD DE LOS DATOS SERA CONTROLADA POR EL ENCARGADO DE LABORATORIO CLINICO,

3.5.2 RECOLECCION DE DATOS

Se anotaron en la ficha de recolección de datos (Anexo 2) solo a aquellos pacientes correctamente diagnosticados para cada grupo según los criterios de inclusión y exclusión.

Los datos obtenidos de los análisis de las muestras de laboratorio, se registraron en la ficha de recolección de datos para luego ser procesados.

A. PROCESAMIENTO DE DATOS

Los datos que fueron obtenidos a través de la ficha de registros de información serán codificados para un mejor procesamiento de los datos. Se utilizará el programa SPSS 17.0 para su estudio estadístico.

B. ANÁLISIS DE RESULTADOS

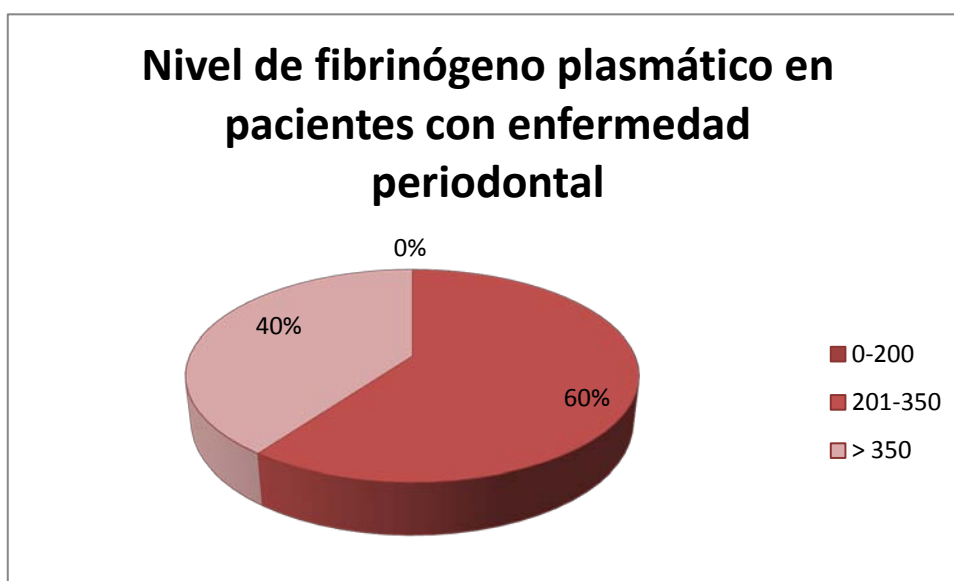
Luego de ingresar los datos codificados en el programa SPSS 17.0 se formulará los cruces de variables correspondientes requeridos para responder a los objetivos planteados en el estudio. Se elaborará analizaran los resultados con la prueba ANOVA y medidas de tendencia central.

IV. RESULTADOS

Cuadro N°1: Nivel de fibrinógeno plasmático en pacientes con enfermedad periodontal localizada y generalizada.

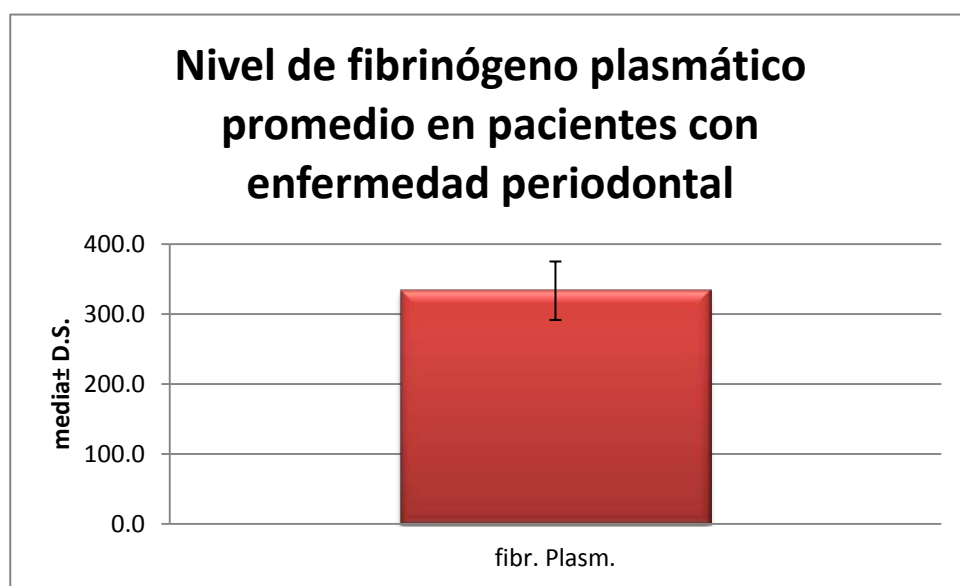
| Nivel de Fibrinógeno | N° | % |
|----------------------|----|-------|
| 0-200 | 0 | 0 |
| 201-350 | 18 | 60.0 |
| > 350 | 12 | 40.0 |
| Total | 30 | 100.0 |

De un total de 40 pacientes evaluados en el servicio de Periodoncia del CMN “CMST”, entre los cuales están presentes los controles sanos (gingivitis=10), en este cuadro solo consideramos pacientes con enfermedad periodontal localizada (15) y enfermedad periodontal generalizada (15), se observó que en la mayoría de los casos (60%), el valor de fibrinógeno plasmático está en el rango de 201 a 350.



Cuadro N°2: Nivel promedio de fibrinógeno plasmático en pacientes con enfermedad periodontal localizada y generalizada.

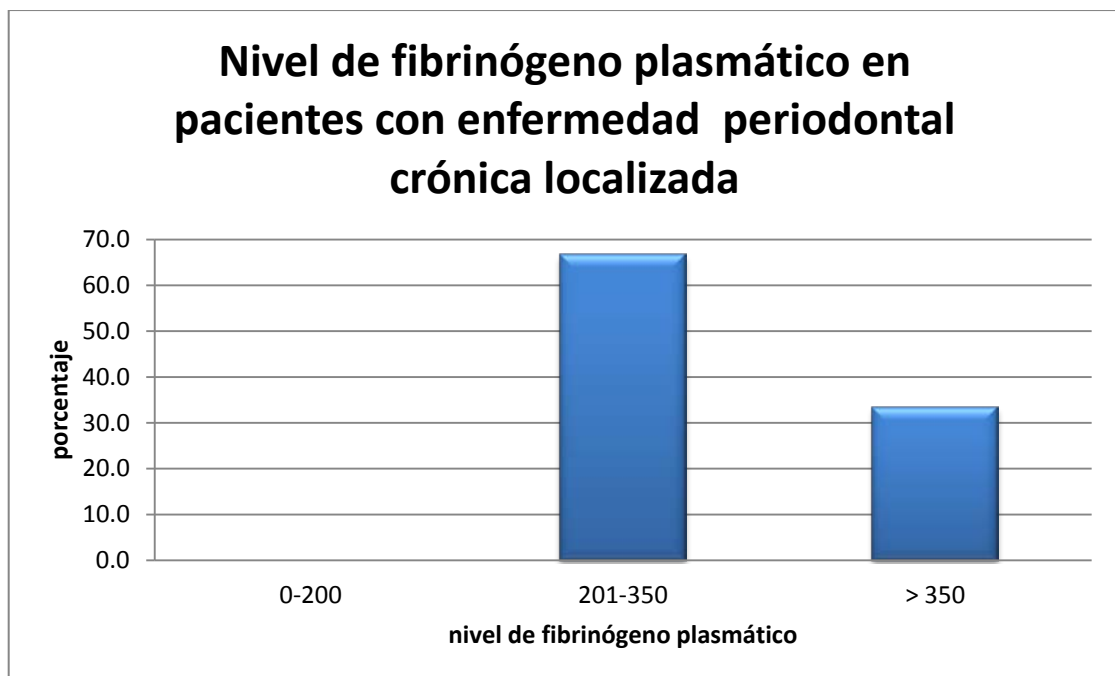
| Nivel de Fibrinógeno Plasmático | N° | Media | D.S. | Mínimo | Máximo |
|---------------------------------|----|-------|------|--------|--------|
| | 30 | 333.3 | 41.8 | 233.0 | 393.0 |



De un total de 30 pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad periodontal (localizada o generalizada), observamos que la media en los valores de fibrinógeno es de 333.3 mg/dL, con una D.S de 41.8 encontrándose el valor mínimo de 233mg/dL y máximo de 393mg/dL.

Cuadro N°3: Nivel de fibrinógeno plasmático en pacientes con enfermedad periodontal localizada.

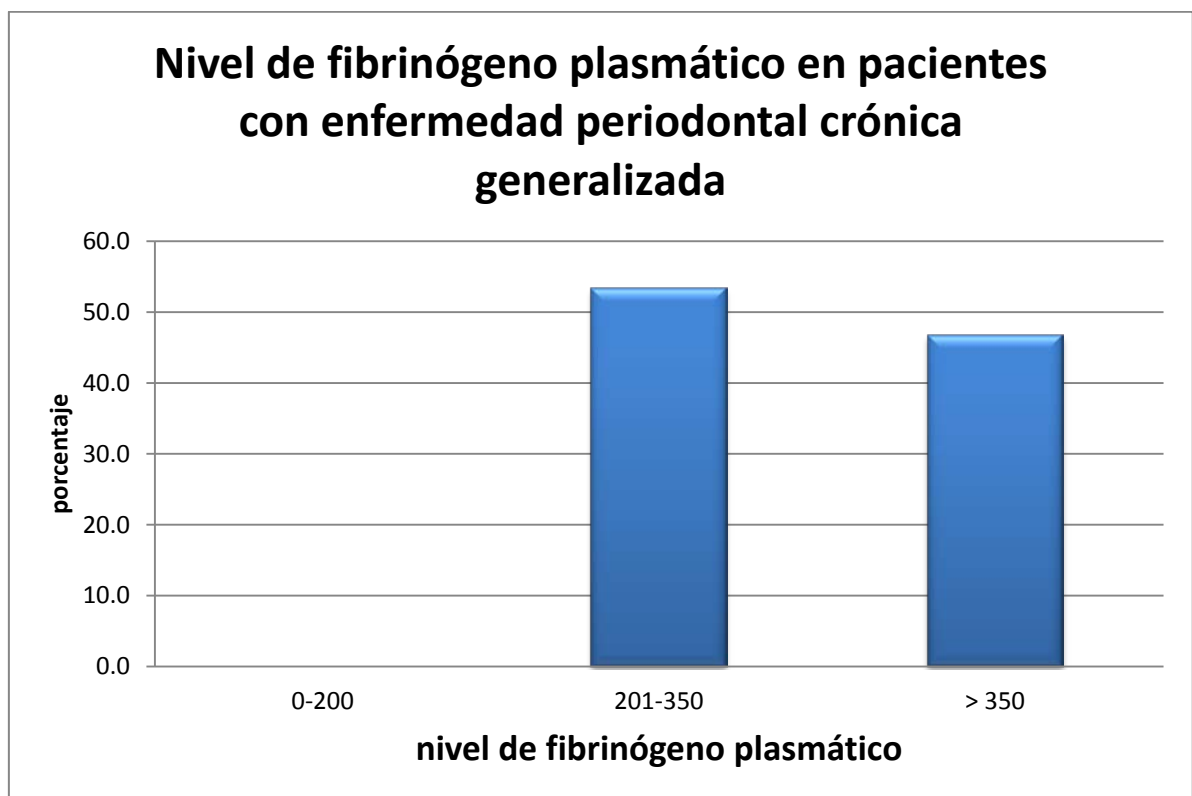
| Fibrinógeno | N° | % |
|-------------|----|------|
| 0-200 | 0 | 0.0 |
| 201-350 | 10 | 66.7 |
| > 350 | 5 | 33.3 |
| Total | 15 | 100 |



Se observaron un total de 15 pacientes entre hombres y mujeres con diagnóstico clínico periodontal de periodontitis crónica localizada, luego de evaluar el nivel de fibrinógeno plasmático se encontró que el 66.7% de los casos presentaba valores entre 201 mg/dL y 350 mg/dL: y que solo un 33.3 % presentaban valores superiores a los 350mg/dL.

Cuadro N°4: Nivel de fibrinógeno plasmático en pacientes con enfermedad periodontal generalizada.

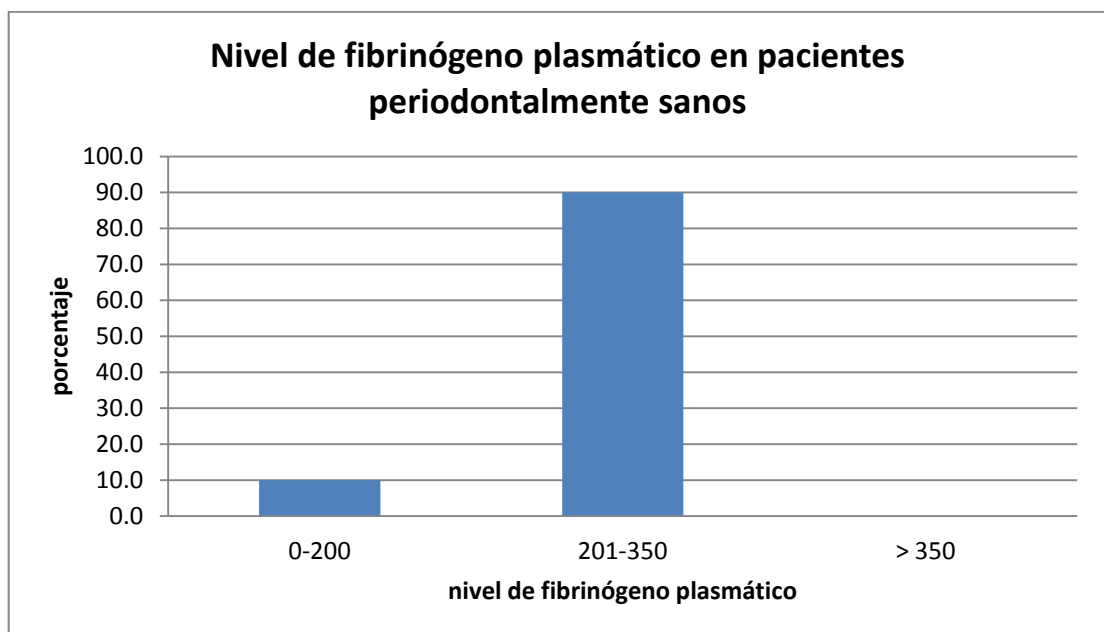
| Nivel de Fibrinógeno | N° | % |
|----------------------|----|-------|
| 0-200 | 0 | 0.0 |
| 201-350 | 8 | 53.3 |
| > 350 | 7 | 46.7 |
| Total | 15 | 100.0 |



Se observaron un total de 15 pacientes entre hombres y mujeres con diagnóstico clínico periodontal de periodontitis crónica generalizada, luego de evaluar el nivel de fibrinógeno plasmático se encontró que el 53.3% de los casos presentaba valores entre 201 mg/dL y 350 mg/dL: y que el un 46.7 % presentaban valores superiores a los 350mg/dL.

Cuadro N°5: Nivel de fibrinógeno plasmático en pacientes periodontalmente sanos (gingivitis).

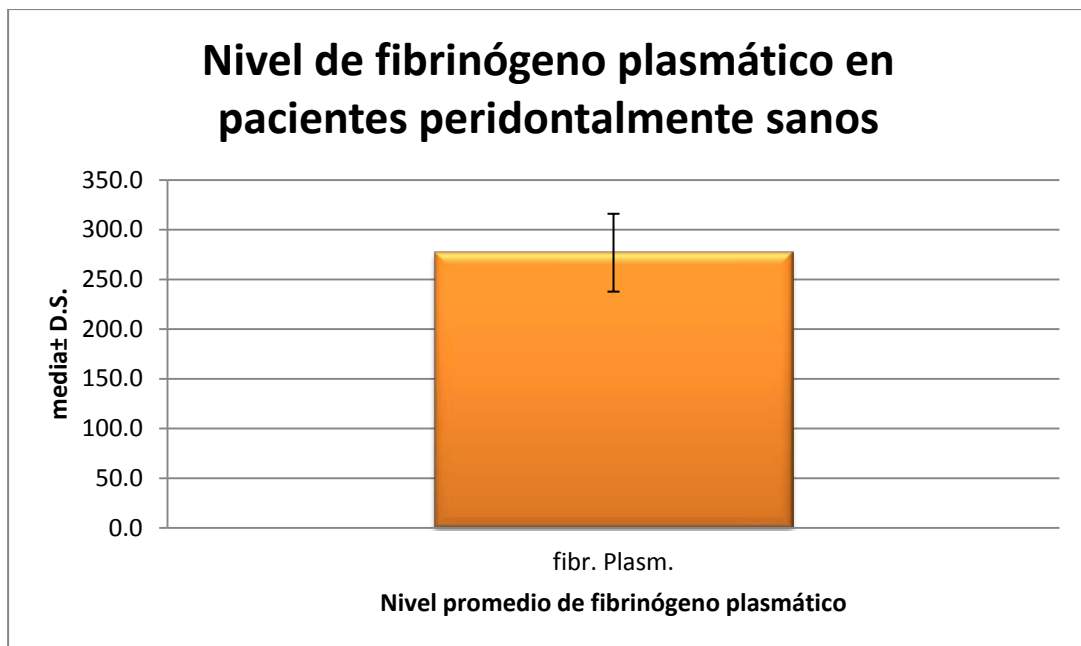
| Nivel de fibrinógeno | N° | % |
|----------------------|----|-------|
| 0-200 | 1 | 10.0 |
| 201-350 | 9 | 90.0 |
| > 350 | 0 | 0.0 |
| Total | 10 | 100.0 |



Se observaron un total de 10 pacientes entre hombres y mujeres con diagnóstico clínico periodontal de gingivitis leve a moderada, luego de evaluar el nivel de fibrinógeno plasmático se encontró que el 10% de los casos presento valor menor de 200mg/dL y que el 90% presento entre valores entre 201 mg/dL y 350 mg/dL. No se encontró en ningún caso valores superiores a 350 mg/dL.

Cuadro N°6: Nivel promedio de fibrinógeno plasmático en pacientes periodontalmente sanos.

| Nivel de Fibr. Plasm. | N° | Media | D.S. | Mínimo | Máximo |
|-----------------------|----|-------|------|--------|--------|
| | 10 | 276.8 | 39.2 | 199.0 | 333.0 |

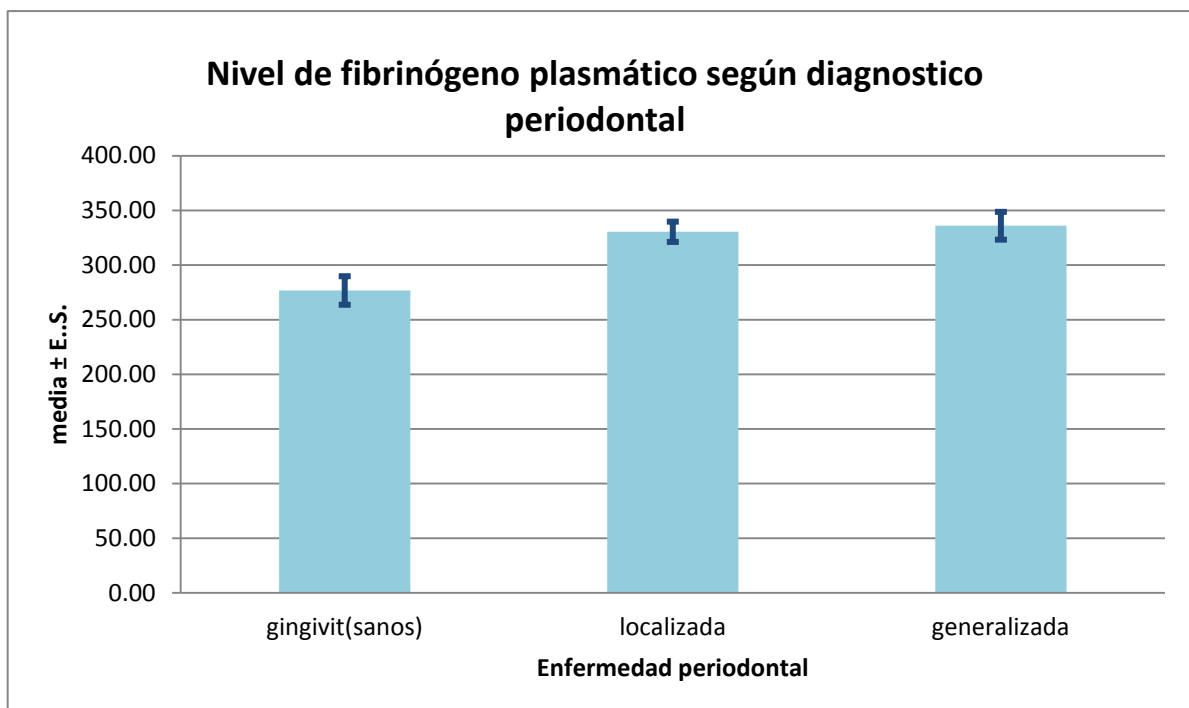


De un total de 10 pacientes con diagnóstico clínico de gingivitis leve a moderada, observamos que la media en los valores de fibrinógeno es de 276.8 mg/dL, con una D.S de 39.2 encontrándose el valor mínimo de 199 mg/dL y máximo de 333mg/dL.

Cuadro N°7: Comparación de los niveles de fibrinógeno plasmático en pacientes con enfermedad periodontal crónica localizada, generalizada y controles sanos.

| Enfermedad periodontal | N° | Media | D.S. | E.S. | mediana | Mínimo | Máximo |
|------------------------|----|--------|-------|-------|---------|--------|--------|
| gingivitis(sanos) | 10 | 276.80 | 41.29 | 13.06 | 283 | 199 | 333 |
| localizada | 15 | 330.53 | 35.99 | 9.29 | 339 | 269 | 379 |
| generalizada | 15 | 336.07 | 49.30 | 12.73 | 335 | 233 | 393 |
| Total | 40 | 319.18 | 48.48 | 7.67 | 327 | 199 | 393 |

Prueba F (ANOVA) = 6.62 P = 0.0035, diferencias significativas.



Cuadro N°8: Comparación múltiple entre los grupos.

| Grupo | Localizada | Generalizada |
|-------|------------|--------------|
| Sanos | P = 0.012 | P = 0.005 |

Se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes diagnosticados como periodontalmente sanos con los pacientes que presentan enfermedad periodontal localizada y también con los de enfermedad generalizada. Los sanos presentan nivel de fibrinógeno plasmático menor estadísticamente significativo ($P < 0.05$).

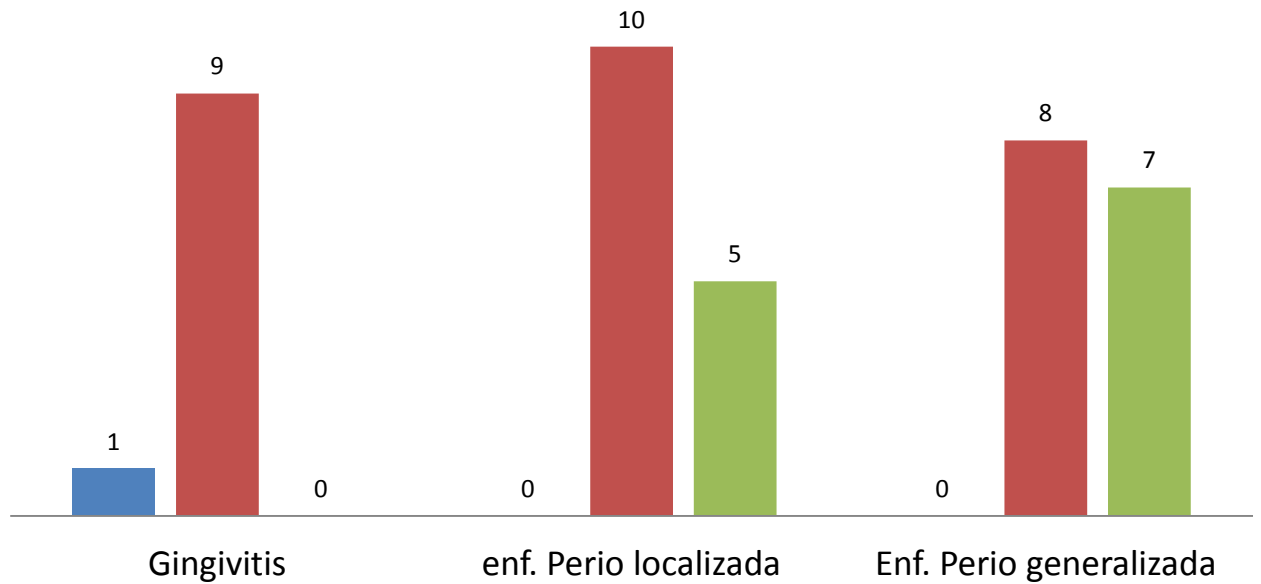
Los que presentan enfermedad periodontal localizada o generalizada tienen niveles de fibrinógeno plasmático más alto que los pacientes periodontalmente sanos, estas diferencias son estadísticamente significativos ($P < 0.05$).

Cuadro N°9: Valores de fibrinógeno según diagnostico periodontal

| nivel de fibrinógeno | Diagnóstico de enfermedad periodontal | | | Total |
|---|---------------------------------------|--------------------------|----------------------------|-------|
| | gingivitis | Enf. Perio localizada | Enf. Perio generalizada | |
| 0-200 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 201-350 | 9 | 10 | 8 | 27 |
| > 350 | 0 | 5 | 7 | 12 |
| Total n° | 10 | 15 | 15 | 40 |
| Pearson $\chi^2(4) = 8.6420$ Pr = 0.071 | | | | |

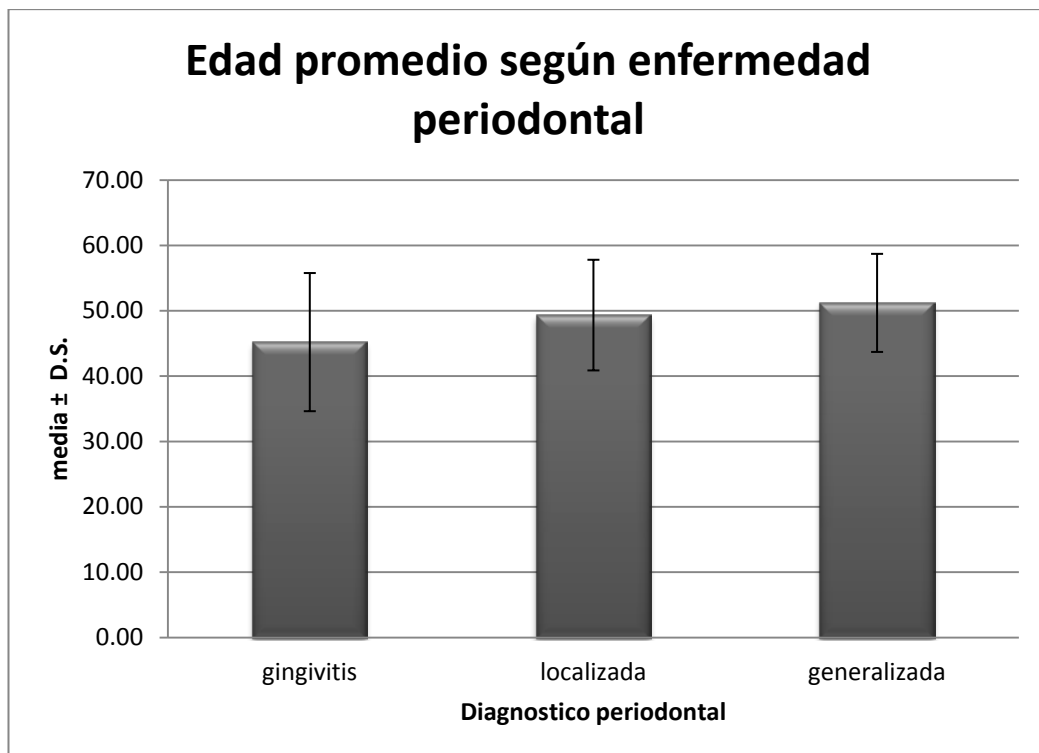
Cantidad de pacientes por diagnostico peridontal y nivel de fibrinogeno

■ 0-200 ■ 201-350 ■ > 350



Cuadro N°10: Edad promedio según diagnostico periodontal

| Enf. Perio. | Media | D.S | N° |
|--------------|-------|-------|----|
| gingivitis | 45.20 | 10.57 | 10 |
| localizada | 49.33 | 8.47 | 15 |
| generalizada | 51.20 | 7.50 | 15 |
| Total | 49.00 | 8.79 | 40 |



V. DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue el de valorar el nivel de Fibrinógeno plasmático en pacientes con diferentes diagnósticos periodontales, se decidió estudiar esta proteína de fase aguda por ser considerado un factor de riesgo independiente cardiovascular. Además de la tendencia de establecer el rol de la enfermedad periodontal en la etiología de eventos cardiovasculares.

Los valores normales de esta proteína oscilan entre 200 y 400 mg/dL según la literatura, lo que se buscó establecer si existían diferencias significativas entre los valores de pacientes periodontalmente sanos de aquellos que presentaban algún compromiso periodontal.

El presente estudio tuvo como tamaño total de muestra a 40 pacientes que acudieron al servicio de Periodoncia del Departamento de Estomatología del Centro Medico Naval en el presente año, los mismos que deberían cumplir con ciertos criterios para ser incluidos en el estudio y una vez seleccionados debieron firmar un consentimiento informado donde aceptaban la toma de muestra así como su participación en este estudio, tal como parte del protocolo establecido por el Comité de Ética en Investigación de este nosocomio.

Un solo examinador llevó a cabo la evaluación periodontal con el fin de reducir al mínimo la variación en los datos.

Se seleccionaron 10 pacientes con diagnóstico periodontal de gingivitis leve a moderada entre hombres y mujeres entre 30 a 55 años, a los cuales se le tomo una muestra de sangre para cuantificar el valor de fibrinógeno plasmático, de todos ellos el valor promedio hallado fue de 276.80mg/dL,

Se seleccionaron 15 pacientes con diagnóstico periodontal de periodontitis crónica localizada de moderada a severa entre hombres y mujeres entre 30 a 55 años, a los cuales se le tomo una muestra de sangre para cuantificar el valor de fibrinógeno plasmático, de todos ellos el valor promedio hallado fue de 330.53mg/dL

Se seleccionaron 10 pacientes con diagnóstico periodontal de periodontitis crónica generalizada de moderada a severa entre hombres y mujeres entre 30 a 55 años, a

los cuales se le tomo una muestra de sangre para cuantificar el valor de fibrinógeno plasmático, de todos ellos el valor promedio hallado fue de 336.07mg/dL,

Al comparar los promedios de los diferentes diagnósticos, se encuentra que hay diferencias por lo menos en dos grupos, la prueba F (ANOVA) demuestra esto con un valor de $P=0.0035$. La razón de las varianzas se contrastan para determinar que si existen diferencias significativas entre las medias de los grupos.

Para evaluar entre que grupos hay diferencias, entonces se compara entre dos grupos y de ellos, solamente se encontró diferencias significativas entre el grupo gingivitis y enfermedad periodontal localizada ($P=0.012$); se comprobó también que existen diferencia significativa entre el grupo gingivitis y enfermedad periodontal generalizada ($P=0.005$), pero no existen diferencias significativas entre los grupos de enfermedad periodontal localizada y generalizada.

Se encontró que en el grupo periodontal sano (gingivitis), los valores de fibrinógeno plasmáticos son significativamente menores ($P<0.05$)

Los que presentan enfermedad periodontal localizada o generalizada tienen niveles de fibrinógeno plasmático más alto que los pacientes periodontalmente sanos, estas diferencias son estadísticamente significativas ($P < 0.05$).

Luego de analizar estos resultados, podemos decir que la hipótesis es comprobada: La enfermedad periodontal localizada y generalizada produce elevación del nivel de fibrinógeno plasmático.

,

VI. CONCLUSIONES

- La presencia de enfermedad periodontal generalizada presenta niveles de fibrinógeno significativamente elevados con respecto al grupo periodontalmente sano (gingivitis)
- La presencia de enfermedad periodontal localizada presenta niveles de fibrinógeno significativamente elevados con respecto al grupo periodontalmente sano (gingivitis)
- La presencia de gingivitis presenta valores de fibrinógeno plasmáticos con significativamente menores que los grupos periodontales.
- Este factor inflamatorio elevado puede aumentar la actividad inflamatoria en las lesiones ateroscleróticas y aumentar potencialmente el riesgo de eventos cardiovasculares.
- Al comprobarse la hipótesis de que la presencia de enfermedad periodontal eleva los valores sistémicos plasmáticos de fibrinógeno, podríamos reafirmar la premisa de que la enfermedad periodontal es un indicador independiente de riesgo para desarrollar eventos cardiovasculares.
- El incremento de los valores de Fibrinógeno plasmático depende de la severidad de la enfermedad periodontal después de hacer los ajustes para la edad.
- La enfermedad periodontal localizada o generalizada moderada a severa se asocia con mayores niveles de fibrinógeno en adultos sanos, lo que sugiere la necesidad de diagnósticos médicos y dentales en la evaluación de las fuentes de las respuestas de fase aguda en algunos pacientes.
- Como las investigaciones de los marcadores de la inflamación crónica y los temas relacionados continúa expandiéndose, la incorporación de los

marcadores serológicos de la infección periodontal en los estudios puede ayudar a diferenciar entre los estados de la mera colonización bacteriana y la infección, y puede aumentar aún más nuestra comprensión de la naturaleza de la asociación de las enfermedades periodontales-cardiovasculares.

- Las medidas que se pueden implementar para mejorar la salud oral incluyen el tratamiento definitivo de la periodontitis, las visitas regulares al dentista para la limpieza de los dientes y la mejora de la higiene oral.

VII. RECOMENDACIONES

- La periodontitis crónica debe considerarse un factor de riesgo significativo para el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas y por lo tanto deben ser tratados como corresponde.
- Se puede especular que la periodontitis puede predisponer a los pacientes afectados a enfermedades cardiovasculares mediante el aumento de los niveles de proteínas de fase aguda que pueden conducir a aumento de la actividad inflamatoria en las lesiones ateroscleróticas. La búsqueda de marcadores que son indicativos de la enfermedad periodontal, es larga, y la correlación de estos niveles con enfermedades sistémicas multiplica la importancia de la investigación de tales marcadores.
- La relación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular es una interacción demostrada científicamente y tiene su base en los mecanismos inmunológicos alterados. La capacidad de analizar marcadores de riesgo cardiovascular en la enfermedad periodontal tendría por lo tanto un inmenso valor en la prevención y el tratamiento de dicha enfermedad.
- Se necesita más investigación en esta área, centrándose en una muestra de mayor tamaño para revalidar estos hallazgos.
- Se sugiere la necesidad de realizar más investigación clínica de tipo longitudinal, para una mejor elucidación de la relación de interferencia de la enfermedad periodontal sobre la génesis o sobre la exacerbación de las enfermedades cardiovasculares.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 Xiang XM, Liu KZ, Man A, Ghiabi E, Cholakakis A, Scott DA. Periodontitis-specific molecular signatures in gingival crevicular fluid. *J Periodontal Res.* 2010; 45:345-52.
- 2 Rethman MP. Inflammation in chronic periodontitis and significant systemic diseases. *J Calif Dent Assoc.* 2010; 38:247-57.
- 3 Thakare KS, Deo V, Bhongade ML. Evaluation of the C-reactive protein serum levels in periodontitis patients with or without atherosclerosis. *Indian J Dent Res* 2010; 21(3): 326-329.
- 4 Verma RK, Bhattacharyya I, Sevilla A, Lieberman I, Pola S, Nair M, et al. Virulence of major periodontal pathogens and lack of humoral immune protection in a rat model of periodontal disease. *Oral Dis.* 2010; 30, 3.
- 5 Canseco-Ávila LM, Jerjes-Sanchez C, Ortiz-Lopez R, Rojas-Martinez A, Guzmán-Ramírez D. Fibrinógeno. ¿Factor o indicador de riesgo cardiovascular?. *Arch Cardiol Mex* 2006; 76 (4): 158-172
- 6 Lima LM, Carvalho MG, Sousa MO. Plasminogen and fibrinogen plasma levels in coronary artery disease. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2012; 34(4):298-301
- 7 Woodward M, Lowe GD, Rumley A, Tunstall-Peode H. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease and mortality in middle-aged men and women. *European Heart Journal* 1998; 19: 55-62
- 8 Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. *Annals of Periodontology* 2003;8 (1): 38 – 53
- 9 Sakakibara H, Fujii C, Naito M. Plasminogen and its association with cardiovascular risk factors in apparently healthy Japanese subjects. *Heart Vessels* 2004; 19: 144–48.
- 10 Lim J, Pérez I, Guarda E, Fajuri A, Marchant E, Martínez A, et al. Enfermedad Periodontal en pacientes con Síndrome Coronario Agudo. *Revista Médica de Chile* 2005; 133: 183-89.
- 11 Offenbacher S, Madianos PN, Champagne CM, Southerland JH, Paquette DW, Williams RC, Slade G, Beck JD. Periodontitis-atherosclerosis syndrome: an expanded model of pathogenesis. *Journal of Periodontal Research* 1999; 34(7): 346–352.
- 12 Ge S, Wu YF, Liu TJ, Meng S, Zhao L. Study of the correlation between moderately and severely chronic periodontitis and coronary heart disease. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2008; 26(3): 262-6.
- 13 Kakafika AI, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP. *Current Pharmaceutical Design*, 2007, 13: 1647-59.

-
- 14 Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M, Helfand M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2008; 23(12): 2079–86
- 15 Boutouyrie P, Bouchard, P, Mattout C, Bourgeois D. Periodontitis and Calculated Risk of Cardiovascular Mortality. *Clinical Medicine: Cardiology* 2008; 2 : 107–113.
- 16 Karnoutsos K, Papastergiou P, Stefanidis S, Vakaloudi A. Periodontitis as a risk factor for cardiovascular disease: The role of antiphosphorylcholine and anti-cardiolipin antibodies. *Hippokratia* 2008; 12 (3): 144-9.
- 17 Slavicek G, Gruber H, Siegl P, Slavicek B. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Journal of Stomatology and Occlusion medicine. J. Stomat. Occ. Med.* 2009; 2: 137–140
- 18 Lominadze D, Dean WL, Tyagi SC, Roberts AM. Mechanisms of fibrinogen - induced microvascular dysfunction during cardiovascular disease. *Acta Physiol* 2010, 198, 1–13.
- ¹⁹ H. Chen, P. Zheng, H. Zhu, J. Zhu, L. Zhao, Mokhtari NE, Eberhard J, Lins M, Jepsen S. Platelet-activating factor levels of serum and gingival crevicular fluid in nonsmoking patients with periodontitis and/or coronary heart disease. *Clin Oral Invest* 2010; 14: 629–636.
- 20 Porlles Aira E, Periodontitis crónica asociada a placa bacteriana en pacientes con enfermedad cardiovascular- aterosclerosis (sitio en internet). Disponible en: <http://www.cop.org.pe/bib/tesis/ENGELSILIUSHINPORLLESAIRA.pdf>.
- 21 Colonia-García A, Duque-Duque A. Eficacia del tratamiento de la enfermedad periodontal sobre marcadores de riesgo cardiovascular. *Rev Ces Med* 2011; 25(2):181-192.
- 22 Roriz VM, Barbosa RA. Possibilidades de inter-relação entre as doenças periodontais e as cardiovasculares. *Rev Odontol Bras Central* 2011; 20(55).
- 23 Pejčić A, Kesic LJ, Milasin J. C-reactive protein as a systemic marker of inflammation in periodontitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30:407–414
- 24 Ramamoorthy RD, Nallasamy V, Reddy R, Esther N, Maruthappan Y. A review of C-reactive protein: A diagnostic indicator in periodontal medicine. *J Pharm Bioall Sci* 2012;4: 422-6.
- 25 Marsh PD. Plaque as a biofilm: pharmacological principles of drug delivery and action in the sub- and supragingival environment. *Oral Dis* 2003; 9: 16-22.
- 26 Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol* 2000 2002; 28: 12-55.
- 27 Trombelli L, Tatakis DN. Periodontal diseases: current and future indications for local antimicrobial therapy. *Oral Dis* 2003; 9: 11-5.

-
- 28 Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. J Periodontol 1965; 36: 177-87.
- 29 Lindhe J, Hamp SE, Lö e H. Experimental periodontitis in the beagle dog. Int Dent J 1973; 23: 432-7.
- 30 Gamonal J, Bascones A, Silva A. Las quimioquinas en la patogé nesis de la periodontitis. Av Periodoncia Implantol Oral 1999; 11: 89-95.
- 31 Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol 1999; 4: 1-6.
- 32 Farias RF. Enfermedad periodontal y microorganismos Periodontopatógenos. Odus Científica (sitio en internet). Disponible en: <http://servicio.bc.uc.edu.ve/odontologia/revista/v4n1/4-1-2.pdf>
- 33 Lindle, Jan; Karting Thorkild, Lang Niklaus P., 2003. Periodontologia Clinica e Implantologia Odontologica. Capitulo 25. 3era Edición, pág. 747.
- 34 Lindhe J, Group L, Chair L, Lamster I, Charles A, Churo CP. Anual of Periodontology, International Workshop for a classification of Periodontal Diseases and Conditions. Volumen IV, pag. 38.
- 35 Armitage GC. Diagnóstico y clasificación de las enfermedades periodontales. Periodontology 2000 (Ed Esp), Vol. 9, 2005, 9-21
- 36 Haffajee, A.D.; Cugini, M.A.; Dibart, S; Smith C.; Kent M.L. y Socransky J. The effects of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontitis diseases. J. Clinic. Periodont.(1997):24:234-9
- 37 Armitage, C. Gary. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann. Periodontology. Dec. 1999; 4(1): pp. 1-6.
- 38 Tonetti MS. Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on interverntion trials. J. Clin. Periodontol. 2009; 36 Suppl 10: 15-19.
- 39 López NJ, Quintero A, Llancaqueo M, Jara L. Effects of periodontal therapy on markers of systemic inflammation in patients with coronary heart disease risk. Rev Med Chil. 2009 Oct;137(10):1315–22.
- 40 Marcaccini AM, Meschiari CA, Sorgi CA, Saraiva MCP, de Souza AM, Faccioli LH, et al. Circulating interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein decrease after periodontal therapy in otherwise healthy subjects. J. Periodontol. 2009 Abr;80(4):594–602
- 41 Ying Ouyang X, Mei Xiao W, Chu Y, Ying Zhou S. Influence of periodontal intervention therapy on risk of cardiovascular disease. Periodontol. 2000. 2011 Jun;56(1):227–57.
- 42 Söder B, Airila Månsson S, Söder P-O, Kari K, Meurman J. Levels of matrix metalloproteinases-8 and -9 with simultaneous presence of periodontal pathogens

in gingival crevicular fluid as well as matrix metalloproteinase-9 and cholesterol in blood. J. Periodont. Res. 2006 Oct;41(5):411–7.

43 Genko, R. y cols., Comtemporary periodontics. (1990);The CV Mosby company. Missouri.

44 Llanaveras, Ana. El uso tópico de tetraciclinas en el tratamiento de periodontitis del adulto. Odontología al Día. Año X. Mayo-Agosto. (1994); Pp 44-50.

45 ADA Parameters of Care, Suplemento al Volumen 126 del J. Am. Dent. Assoc., págs 1-12, Mayo de 1995

46 Carranza y Newman, Clinical Periodontology, 8ª Edición, págs. 344 a 360, 1996

47 Botero JE y Bedoya E. Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral Vol. 3(2); 94-99, 2010.

48 García S El periodonto y la mujer: una relación para toda la vida Odontología Sanmarquina 2002; 1 (10): 55-56

49 Journal American Dental Association, 109:706, 1984

50 Journal American Dental Association, 115:845, 1987

51 Rioboo Crespo M, Bascones A. Factores de riesgo de la enfermedad periodontal: factores genéticos. Av Periodon Implantol. 2005; 17, 2: 69-77.

52 Silva Filho WLS. Avaliação microbiológica da interrelação entre a doença periodontal e a doença aterosclerótica coronariana obstrutiva. [Tese de Doutorado]. Piracicaba: Faculdade de Odontologia da UNICAMP; 2008.

53 Lowe G. Etiopathogenesis of Cardiovascular disease: Hemostasis, thrombosis, and vascular medicine. Ann Periodontol, 1998; 3(1): 121-5.

54 Lowe GDO, Lee AJ, Rumley A, Price JF. Blood Viscosity and risk of cardiovascular events: The Edinburgh Artery Study. Br J Haematol, 1997; 96: 168-73

55 Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: Is there a link ? Lancet 1997;50;430-6.

56 Herzberg MC, Meyer MW. Effects oral flora on platelets: Possible consequences in cardiovascular disease. J Periodontol 1996;67:1138-42.

57 Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. J Periodontol 2007;1:1554-60.

58 Ganong WF. Trastornos cardiovasculares: enfermedad vascular. En: McPhee S.; Ganong W. Editores. Fisiopatología médica: una introducción a la medicina clínica. 5ª ed. México; Edit. Manual Moderno, S.A. de C.V. 2007. p.308-313

-
- 59 Beck JD, Offenbacher S. Systemic effects of periodontitis: epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. *J. Periodontol.* 2005; 76 (11 suppl) : 2089-2100.
- 60 Madianos PN, Bobetsis GA, Kinane DF, is periodontitis associated with an increased risk of coronary heart disease and preterm and/or low birth weight births?. *J. Clin. Periodontol.* 2002; 29 Suppl 3: 22-36; discussion 37-8.
- 61 Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD, Genco R, Goldfine A, Libby P, et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editor's consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *J. Periodontol.* 2009; 80(7): 1021-1032.
- 62 Tejerina Lobo JM, Cuesta Frechoso S, Menéndez Collar M, Sicilia Felechosa A. ¿Existe relación entre enfermedad cardiovascular y periodontitis? *Av Periodon Implantol.* 2003; 15, 3: 113-119.
- 63 Spolidorio DM, Estrela C, Bedran TB, Nogueira MN, Coimbra LS, Spolidorio LC. Invasão microbiana: infecção focal e a relação com aterosclerose. *Rev Odontol Bras Central.* 2010;18(48):10-14.
- 64 Castell JV, Andus T, Kunz D, Heinrich PC. Interleukin-6. The major regulator of acute phase protein synthesis in man and rat. *Ann.N. Y. Acad. Sci.* 1989;557:87–99; discussion 100–1.
- 65 Yamauchi-Takahara K, Ihara Y, Ogata A, Yoshizaki K, Azuma J, Kishimoto T. Hypoxic Stress induces cardiac myocyte-derived interleukin-6. *Circulation.* 1995 Mar 1;91(5):1520-4.
- 66 Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J. Periodontol.* 2000 Oct;71(10):1554–60.
- 67 Machado ACP, Vadenal R, Cortelli JR. Doença periodontal e doença cardíaca: uma revisão dos mecanismos. *Rev Biociên Taubaté.* 2004;10(3):153-9.
- 68 Genco R, Offenbacher S, Beck J. Periodontal disease and cardiovascular disease: epidemiology and possible mechanisms. *J Am Dent Assoc.* 2002;133 Suppl:14S-22S.
- 69 Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J. Clin. Periodontol.* 2006 Jun;33(6):401–7.
- 70 Stelzel M, Conrads G, Pankuweit S, Maisch B, Vogt S, Moosdorf R, et al. Detection of *Porphyromonas gingivalis* DNA in aortic tissue by PCR. *J. Periodontol.* 2002 Ago;73(8):868–70.
- 71 Yao Z, Yang J, Pan L, Chen Z. Periodontal treatment: potential to reduce cardiovascular morbidity and/or mortality. *Med. Hypotheses.* 2009 Jul;73(1):33–5.

-
- 72 Marcaccini AM, Meschiari CA, Sorgi CA, Saraiva MCP, de Souza AM, Faccioli LH, et al. Circulating interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein decrease after periodontal therapy in otherwise healthy subjects. *J. Periodontol.* 2009 Apr;80(4):594-602.
- 73 Ying Ouyang X, Mei Xiao W, Chu Y, Ying Zhou S. Influence of periodontal intervention therapy on risk of cardiovascular disease. *Periodontol.* 2000. 2011 Jun; 56(1):227–57.
- 74 Ruth Pérez Fernández, Juan Carlos Kaskia *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:738-50. - Vol. 55 Núm.07
- 75 Salomaa V, Rasi V, Kulathinal S, Vahtera E, Jauhiainen M, Ehnholm C, et al. Hemostatic factors as predictors of coronary events and total mortality: the FINRISK 92 hemostasis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22(2):353-8.
- 76 Papageorgiou N, Tousoulis D, Siasos G, Stefanadis C. Is fibrinogen a marker of inflammation in coronary artery disease? *Hellenic J Cardiol.* 2010;51(1):1-9. Comment in: Kostis JB. *Hellenic J Cardiol.* 2010; 51(5):475; author reply 475.
- 77 De Luca G, Verdoia M, Cassetti E, Schaffer A, Cavallino C, Bolzani V, Marino P; Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). High fibrinogen level is an independent predictor of presence and extent of coronary artery disease among Italian population. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31(4):458-63.
- 78 Folsom AR, Aleksic N, Park E, Salomaa V, Juneja H, Wu KK. Prospective study of fibrinolytic factors and incident coronary artery disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(4):611-7.
- 79 Ernst E, Resch KL (1993) Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 118:956–963
- 80 Kinane DF, Lowe GD. How periodontal disease may contribute to cardiovascular disease. *Periodontology* 2000. 2000;23:121-6.
- 81 Furuholm J, Sorsa T, Qvarnström M, Janket S-J,ervahartiala T, Nuutinen P, et al. Salivary matrix metalloproteinase 8 in patients with and without coronary heart disease may indicate an increased susceptibility to periodontal disease. *J. Periodont. Res.* 2006 Oct;41(5):486–9.
- 82 Lowe GD. Fibrinogen measurement to assess the risk of arterial thrombosis in individual patients: not yet. *Thromb Haemost* 2005;3(4):635-7.
- 83 Destefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ.* 1993;306:688-91.
- 84 Amar S, Han X. The impact of periodontal infection on systemic diseases. *Med Sci Monit.* 2003;9(12):291-9
- 85 Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein: a surrogate risk marker or mediator of atherothrombosis? *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2003 Nov;285(5):R1250-2.

-
- 86 Ebersole JL, Machen RL, Steffen MJ, Willmann DE. Systemic acute-phase reactants, C reactive protein and haptoglobin, in adultperiodontitis. Clin. Exp. Immunol. 1997 Feb;107(2):347–52.
- 87 De Oliveira C, Watt R, Hamer M. Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease: results from Scottish Health Survey. BMJ. 2010;340:c2451.
- 88 D’Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, BrettPM, Ready D, et al. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. J. Dent. Res. 2004 Feb;83(2):156–60.
- 89 D’Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. J. Dent. Res. 2005 Mar;84(3):269–73.
- 90 Mercanoglu F, Oflaz H, Oz O, Gökbuget AY, Genchellac H, Sezer M, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic periodontitis and its improvement after initial periodontal therapy. J. Periodontol. 2004 Dic;75(12):1694–700.
- 91 Seinost G, Wimmer G, Skerget M, Thaller E, Brodmann M, Gasser R, et al. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. Am. Heart J. 2005 Jun;149(6):1050–4.
- 92 Ide M, McPartlin D, Coward PY, Crook M, Lumb P, Wilson RF. Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. J. Clin. Periodontol. 2003 Abr;30(4):334–40.
- 93 Offenbacher S, Beck JD, Moss K, Mendoza L, Paquette DW, Barrow DA, et al. Results from the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: a pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. J. Periodontol. 2009 Feb;80(2):190–201.
- 94 Scannapieco FA, Dasanayake AP, Chhun N. Does periodontal therapy reduce the risk for systemic diseases? Dent. Clin. North Am. 2010 Ene;54(1):163–81.
- 95 Kamath S, Lip GY: Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. QJM 2003; 96: 711-729.
- 96 Cohen M, Arjomand H, Pollack CV JR: The evolution of thrombolytic therapy and adjunctive antithrombotic regimens in acute ST-segment elevation myocardial infarction. Am J Emerg Med 2004; 22: 14-23.
- 97 Haidaris PJ, Francis CW, Sporn LA, Arvan DS, Collichio FA, Marder VJ: Megakaryocyte and hepatocyte origins of human fibrinogen biosynthesis exhibit hepatocyte-specific expression of gamma chain-variant polypeptides. Blood 1989; 74: 743-750.
- 98 Rosenson RS: Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 933-940.

-
- 99 Espinosa RA: Grupo FRICVE. [Fibrinogen: cardiovascular risk factor]. *Invest Clin* 2002; 43: 291-301.
- 100 Lang T, Johanning K, Metzler H, Piepenbrock S, Solomon C, Rahe-Meyer N, Tanaka KA. The effects of fibrinogen levels on thromboelastometric variables in the presence of thrombocytopenia. *Anesthesia and Analgesia* 2009; 108 (3): 751–8.
- 101 Salvi. *Medical and Surgical Diagnostic Disorders in Pregnancy*. 2003.
- 102 Koenig W: Fibrin (ogen) in cardiovascular disease: an update. *Thromb Haemost* 2003; 89: 601-609.
- 103 Mcritchie DJ, Girotti MJ, Glynn MF, Gold- Berg JM, Rotstein OD: Effect of systemic fibrinogen depletion on intraabdominal abscess formation. *J Lab Clin Med* 1991; 118: 48-55.
- 104 Rubel C, Fernandez GC, Dran G, Bompadre MB, Isturiz MA, Palermo MS: Fibrinogen promotes neutrophil activation and delays apoptosis. *J Immunol* 200; 166: 2002-2010.
- 105 Harley SL, Sturge J, Powell JT: Regulation by fibrinogen and its products of intercellular adhesion molecule-1 expression in human saphenous vein endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 652-658.
- 106 Tybjaerg-Hansen A, Agerholm-Larsen B, Humphries SE, Abildgaard S, Schnohr P, Nordest- Gaard BG: A common mutation (G-455-> A) in the beta-fibrinogen promoter is an independent predictor of plasma fibrinogen, but not of ischemic heart disease. A study of 9,127 individuals based on the Copenhagen City Heart Study. *J Clin Invest* 1997; 99: 3034-3039.
- 107 Mariotti A. *A Primer on Inflammation*. *Compendium* 2004; 25 (suppl-1)7-15.
- 108 Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Paulein ME, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U. Elevation of Systemic Markers Related to Cardiovascular Diseases in the Peripheral Blood of Periodontitis Patients. *J Periodontol* 2000;71:1528-34.
- 109 Kweider M, Lowe G. Dental disease, fibrinogen y white cell count, links with myocardial infarction? *Scot Med*, 1993; 38:73-4.
- 110 De Oliveira C, Watt R, Hamer M. Tooth brushing, inflammation and risk of cardiovascular disease: Results from Scottish Health Survey. *BMJ* 2010;340:c2451.
- 111 Dhadse P, Gattani D, Mishra R. The link between periodontal disease and cardiovascular disease: how far we have come in last two decades. *Journal of Indian Society of Periodontology* 2010. 14(3): 148 – 54.
- 112 Gani D, Lakshmi D, Krishnan R, Emmadi P. Evaluation of C-reactive protein and interleukin-6 in the peripheral blood of patients with chronic periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology* 2009; 13 (2): 69-74.

RESUMEN

La enfermedad periodontal es una infección crónica producida principalmente por bacterias anaerobias Gram negativas con actividad inflamatoria que crecen dentro del surco gingival conformando la placa subgingival¹¹². Las bacterias y sus productos estimulan a las células del huésped para que liberen mediadores inflamatorios como las citoquinas y prostaglandinas que coordinan la respuesta inflamatoria local y sistémica, las cuales exacerban el daño o destrucción de tejidos periodontales¹¹². Las citoquinas pro-inflamatorias que se originan en el sitio de la patología local van a estimular a hepatocitos a que produzcan proteínas de fase aguda, incluyendo al fibrinógeno quien forma parte de la respuesta no específica¹¹². La relación entre las bacterias y los mecanismos de respuesta inmune del huésped es la base del mecanismo inmunopatológico del daño tisular¹¹².

Muchos estudios han demostrado que el fibrinógeno es un importante factor de riesgo independiente para la enfermedad coronaria y es frecuentemente usado como un marcador de inflamación. El incremento en la concentración de fibrinógeno plasmático está relacionado con el desarrollo de enfermedades coronarias mediante cambios en el mecanismo de agregación plaquetaria aumentando la cantidad de fibrina formada y acumulada, lo que está relacionado con la evolución de la placa aterosclerótica; y, con un incremento de la viscosidad sanguínea relacionada con el riesgo de trombosis¹¹².

El objetivo de esta investigación se fue de comprobar si la presencia de enfermedad periodontal aumenta el nivel sistémico de fibrinógeno, lo que podría sumar evidencia para la relación de causalidad entre la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular. Para esto se seleccionaron 40 pacientes que cumplieran con ciertos criterios para formar 03 grupos, un grupo control gingivitis (n=10), un grupo de pacientes con enfermedad periodontal localizada (n=15) y un grupo de pacientes con enfermedad periodontal generalizada (n=15).

Luego de evaluar los resultados obtuvimos que los que presentan enfermedad periodontal localizada o generalizada tienen niveles de fibrinógeno plasmático más alto que los pacientes periodontalmente sanos, estas diferencias son estadísticamente significativas ($P < 0.05$). Se encontró diferencias significativas entre la media del grupo gingivitis ($X = 276.80$) y la media del grupo enfermedad periodontal localizada ($X = 330.53$) ($P = 0.012$); se comprobó también que existe diferencia significativa entre la media del grupo gingivitis y enfermedad periodontal generalizada ($X = 336.07$) ($P = 0.005$), pero no existen diferencias significativas entre los grupos de enfermedad periodontal localizada y generalizada.

Se concluye que la presencia de enfermedad periodontal produce elevación del nivel de fibrinógeno plasmático, entonces podríamos reafirmar la premisa de que la enfermedad periodontal es un indicador independiente de riesgo para desarrollar eventos cardiovasculares. Pero de todos modos se necesita mayor investigación en esta área para confirmar la interconexión entre ambas enfermedades.

ABSTRACT

Periodontal disease is a chronic infection caused primarily by Gram-negative anaerobic bacteria that grow inflammatory activity within the gingival sulcus forming subgingival plaque. Bacteria and their products stimulate host cells to release inflammatory mediators such as cytokines and prostaglandins that coordinate the local and systemic inflammatory response that exacerbate the damage or destruction of periodontal tissues. The pro-inflammatory cytokines that originate at the site of local pathology will stimulate hepatocytes to produce acute phase proteins including fibrinogen which is part of the non-specific response. The relationship between bacteria and the mechanisms of the host immune response is the basis of immunopathological mechanism of tissue damage.

Many studies have shown that fibrinogen is an important independent risk factor for coronary heart disease and is often used as a marker of inflammation. The increased plasma fibrinogen concentration is related to the development of coronary heart disease by changing the mechanism of platelet aggregation by increasing the amount of fibrin formed and accumulated, which is related to the evolution of the atherosclerotic plaque, and an increase blood viscosity related to the risk of thrombosis.

The objective of this research was to test whether the presence of periodontal disease increases systemic fibrinogen level, which could add evidence for causal relationship between periodontal disease and cardiovascular disease. For this, 40 patients who met certain criteria to form 03 groups, one gingivitis control group (n = 10), a group of patients with localized periodontal disease (n = 15) and a group of patients with generalized periodontal disease were selected (n = 15).

After evaluating the results obtained to those with localized or generalized periodontal disease have levels higher than periodontally healthy patients plasma fibrinogen, these differences are statistically significant ($P < 0.05$). Significant differences between the group mean gingivitis ($X = 276.80$) and the group average periodontal disease localized ($X = 330.53$) ($P = 0.012$) was found and was also found that there is significant difference between the mean gingivitis group and periodontal disease generalized ($X = 336.07$) ($P = 0.005$), but no significant differences between groups of localized and generalized periodontal disease.


We conclude that the presence of periodontal disease causes elevation of plasma fibrinogen level, then we could reaffirm the premise that periodontal disease is an independent risk indicator for cardiovascular events. But still more research in this area is needed to confirm the interconnection between the two diseases.

VI. ANEXOS

Anexo N°1

FICHA DE PERIODONTOGRAMA


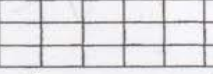
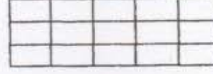

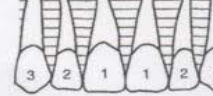

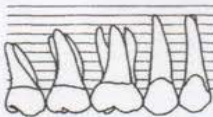
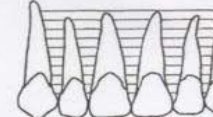

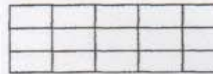

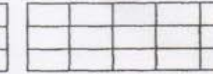

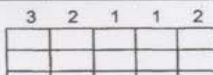
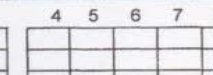
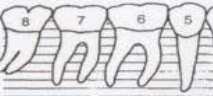

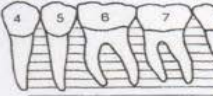

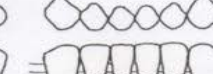

SS-924 (EMI. May. 2008)



DIRECCIÓN DE SALUD Y CENTRO MÉDICO NAVAL
"CIRUJANO MAYOR SANTIAGO TÁVARA"

HOJA DE PERIODONTOGRAMA

Nombre: _____ CIP: _____ Edad: _____ Sexo: _____
 Dirección: _____ Teléfono: _____
 Etapa de Tratamiento: Pre-tratamiento ☐ Re-evaluación ☐ Post-tratamiento ☐ Fecha de examen: ____/____/____

| | | |
|--|---|-----------|
| NAC & SAS PB & Placa UCE - MG |    | VESTIB. |
| Grado de Movilidad Escala a usar: _____ |    | |
| UCE - MG PB & Placa NAC & SAS |    | LINGUAL |
| Derecho | 8 7 6 5 4 3 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8    | Izquierdo |
| NAC - SAS PB & Placa UCE - MG |    | VESTIB |
| Grado de Furca Sistema a usar: _____ |    | LINGUAL |
| UCE - MG PB & Placa NAC & SAS |    | |

NAC = Nivel de adherencia clínica
 SAS = Sangrado al sondaje
 PB = Profundidad de bolsa

Placa = Placa
 UCE = Unión cemento esmalte
 MG = Márgen Gingival

Anexo N°2
FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

**“EVALUACION DE FIBRINOGENO PLASMÁTICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PERIODONTAL EN EL
CENTRO MEDICO NAVAL CIRUJANO MAYOR SANTIAGO TÁVARA EN EL AÑO 2013”**

| Nombres y Apellidos | Número de CIP | Edad | Genero | Presencia de periodontitis | Diagnóstico definitivo periodontal | Nivel plasmático de fibrinógeno |
|---------------------|---------------|------|--------|----------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

Anexo N°3

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se le invita a participar de este estudio que ha sido aprobado por la Comisión de Ética del Centro Médico Naval, cuyos objetivos son determinar la relación entre la enfermedad periodontal y los niveles de **Fibrinógeno** en la sangre. El fibrinógeno es una proteína secretada de manera normal por el hígado y está relacionada con la coagulación, un aumento en sus concentraciones podría acelerar la aparición de eventos cardiovasculares mediante el aumento de tamaño de la placa aterosclerótica. Los procesos infecciosos crónicos como la enfermedad periodontal se caracterizan, entre otras cosas, por aumentar la secreción de ciertas proteínas, entre ellas podría ser el fibrinógeno, el objetivo de este estudio es comprobar esta premisa.

Su participación consistirá en permitir que se tome una muestra de sangre por parte del personal de laboratorio, para lo cual se realizara una venopunción de la vena antecubital del brazo derecho o izquierdo, pudiendo presentar posterior dolor en la zona donde se realizó la punción y un ligero hematoma que remitirá en las próximas 48hrs.

Los beneficios de esta investigación para ud son:

- Hallar el nivel de Fibrinógeno en la sangre
- Establecer una relación entre el estado de salud periodontal y los niveles de esta proteína en su sangre.

Puede hacer preguntas en cualquier momento si tuviese alguna duda. La información que Ud. brinde será confidencial y voluntaria y puede rechazar su participación o retirarse del proyecto, sin que esto lo perjudique de manera alguna.

Investigadora
Daniela Fernanda Milla Torres
Bachiller en Odontología
#950862239

**Comité Institucional de Ética en Investigación del
Centro Médico Naval "Cirujano Mayor Santiago
Távara"**

C. de N. (MC) Walter URTEAGA Pasache
2071600 anexo 4458
eticanaval@gmail.com.

Yo.....identificada(do) con
DNI..... manifiesto que he recibido información suficiente sobre la
investigación: **“EVALUACION DE FIBRINOGENO PLASMÁTICO EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD PERIODONTAL EN EL CENTRO MEDICO NAVAL CIRUJANO MAYOR
SANTIGO TÁVARA EN EL AÑO 2013”**, para lo cual su autora ha solicitado mi participación.
Se me ha dado la oportunidad de hacer las preguntas que he considerado convenientes y
he recibido respuestas para ello.

Por lo dicho VOLUNTARIAMENTE ACEPTO participar en la investigación en mención, en
fé de lo cual firmo:

Firma del Paciente

Firma de la Investigadora

Anexo N°4 **ORDEN DE ANÁLISIS DE LABORATORIO**

| CENTRO MEDICO NAVAL "CMST" - SOLICITUD DE ANALISIS SERVICIO DE PATOLOGIA CLINICA "LABORATORIO" | | <input type="checkbox"/> EMERGENCIA <input type="checkbox"/> HOSPITALIZADO <input type="checkbox"/> CONSULTORIO <input type="checkbox"/> AMBULATORIO <input type="checkbox"/> CAPACIDAD PSICOFISICO | |
|---|--|---|--|
| Paciente: _____ CIP: _____ Papeleta N°: _____ Edad: _____ Fecha: _____ <input type="checkbox"/> PAME <input type="checkbox"/> PARTICULAR <input type="checkbox"/> CIA DE SEGUROS Sala / Heb.: _____ Parentesco: _____ Dx Presuntivo: _____ Consultorio: _____ | | PRIORIDAD DEL EXAMEN <input type="checkbox"/> URGENTE <input checked="" type="checkbox"/> RUTINA | |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 33%;"> 01.00 UNIDAD DE BIOQUIMICA <div style="margin-top: 5px;"> <input type="checkbox"/> 45 EN SANGRE <input type="checkbox"/> 66 GLUCOSA POST PRANDIAL <input type="checkbox"/> 42 TOLERANCIA GLUCOSA ORAL <input type="checkbox"/> 71 GLUCOSA <input type="checkbox"/> 30 UREA <input type="checkbox"/> 02 CREATININA <input type="checkbox"/> 59 ACIDO URICO <input type="checkbox"/> 72 PROTEINA TOTAL Y FRACCIONADA <input type="checkbox"/> 73 COLESTEROL TOTAL <input type="checkbox"/> 74 TRIGLICERIDOS <input type="checkbox"/> 10 COLESTEROL FRACCIONADO <input type="checkbox"/> 48 AMILASA <input type="checkbox"/> 13 LIPASA <input type="checkbox"/> 38 BILIRRUBINA T y F <input type="checkbox"/> 36 FOSFATASA ALCALINA <input type="checkbox"/> 41 FOSFATASA ACIDA PROTATICA <input type="checkbox"/> 68 GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA <input type="checkbox"/> 67 ALANINO AMINOTRANSFERASA <input type="checkbox"/> 33 ASPARTATO AMINOTRANSFERASA <input type="checkbox"/> 19 DESHIDROGENASA LACTICA <input type="checkbox"/> 05 CREATIN FOSFOKINASA <input type="checkbox"/> 06 CLORO <input type="checkbox"/> 07 SODIO <input type="checkbox"/> 20 POTASIO <input type="checkbox"/> 39 CALCIO <input type="checkbox"/> 50 FOSFORO <input type="checkbox"/> 12 MAGNESIO <input type="checkbox"/> 61 NITROGENO UREICO (BUN) <input type="checkbox"/> 11 PSEUDO COLINESTERASA <input type="checkbox"/> 46 AMONIACO <input type="checkbox"/> 69 HIERRO SERICO <input type="checkbox"/> 08 CAPACIDAD FIJADORA DEL HIERRO <input type="checkbox"/> 01 ADENOSINA DEAMINASA <input type="checkbox"/> 53 ACIDO LACTICO <input type="checkbox"/> 18 OSMOLALIDAD <input type="checkbox"/> 78 GASES ARTERIALES <input type="checkbox"/> 34 EN OTROS LIQUIDOS <input type="checkbox"/> 77 LIQUIDO: _____ <input type="checkbox"/> 27 GLUCOSA <input type="checkbox"/> 83 UREA <input type="checkbox"/> 23 CREATININA <input type="checkbox"/> 57 ACIDO URICO <input type="checkbox"/> 78 PROTEINAS <input type="checkbox"/> 23 CLORURO <input type="checkbox"/> 78 BILIRRUBINA </div> </div> <div style="width: 33%;"> <input type="checkbox"/> 14 FOSFATASA ALCALINA <input type="checkbox"/> 54 DESHIDROGENASA LACTICA <input type="checkbox"/> 62 COLESTEROL TOTAL <input type="checkbox"/> 75 TRIGLICERIDOS <input type="checkbox"/> 35 AMILASA <input type="checkbox"/> 04 ADENOSINA DEAMINASA <input type="checkbox"/> 26 CREATIN FOSFOKINASA L.C.R. <input type="checkbox"/> 32 DESHIDROGENASA LACTICA L.C.R. <input type="checkbox"/> 31 EN ORINA <input type="checkbox"/> 31 DEPURACION DE CREATININA (Indicar tambien en sangre) PESO: _____ TALLA: _____ 24 hrs aleatoria <input type="checkbox"/> 43 44 GLUCOSA <input type="checkbox"/> 15 76 UREA <input type="checkbox"/> 28 29 CREATININA <input type="checkbox"/> 03 47 ACIDO URICO <input type="checkbox"/> 68 58 PROTEINAS <input type="checkbox"/> 24 25 CLORO <input type="checkbox"/> 63 64 SODIO <input type="checkbox"/> 55 56 POTASIO <input type="checkbox"/> 21 49 CALCIO <input type="checkbox"/> 40 81 FOSFORO <input type="checkbox"/> 51 80 MAGNESIO <input type="checkbox"/> 52 82 NITROGENO UREICO <input type="checkbox"/> 09 37 AMILASA <input type="checkbox"/> 88 OSMOLALIDAD <input type="checkbox"/> 65 SODIO EN SUDOR <input type="checkbox"/> 22 CALCULO RENAL-ANALISIS </div> <div style="width: 33%;"> 06.00 UNIDAD DE MICROBIOLOGIA Muestras: _____ <input type="checkbox"/> 25 EXAMEN DIRECTO <input type="checkbox"/> 24 COLORACION DE GRAM <input type="checkbox"/> 46 BK DIRECTO (1 Muestra) <input type="checkbox"/> 01 BK DIRECTO SERIADO (3 Muestras) CULTIVOS BACTERIOLOGICOS: <input type="checkbox"/> 29 HEMOCULTIVO <input type="checkbox"/> 36 MIELOCULTIVO <input type="checkbox"/> 44 UROCULTIVO <input type="checkbox"/> 05 COPROCULTIVO <input type="checkbox"/> 08 ESPUTO (GERMENES COMUNES) <input type="checkbox"/> 11 SECRECION FARINGEA <input type="checkbox"/> 14 SECRECION VAGINAL <input type="checkbox"/> 13 SECRECION URETRAL <input type="checkbox"/> 10 SECRECION CONJUNTIVAL <input type="checkbox"/> 12 SECRECION OTICA <input type="checkbox"/> 15 SEMEN <input type="checkbox"/> 02 BILICULTIVO <input type="checkbox"/> 38 CULTIVO DE _____ <input type="checkbox"/> 23 E. MICROBIOLOGICO DE L.C.R. <input type="checkbox"/> 16 ESTUDIO DE ANAEROBIOS <input type="checkbox"/> 09 CULTIVO DE HONGOS (MICOLOGIA) <input type="checkbox"/> 26 E.PARASITOLOGICO DE HECE (1 Muestra) <input type="checkbox"/> 22 E.PARASITOLOGICO DE HECE (3 Muestras) <input type="checkbox"/> 35 TEST DE GRAHAM (1 Lámina) <input type="checkbox"/> 42 TEST DE GRAHAM (3 Láminas) <input type="checkbox"/> 27 E.PARASITOLOGICO X3 METODOS (1 muestra) <input type="checkbox"/> 31 CUERDA ENCAPSULADA (D/C : Giardia lamblia) <input type="checkbox"/> 48 IDENTIFICACION DE PARASITO REMITIDO <input type="checkbox"/> 20 ESTUDIO DE ESPIROQUETAS <input type="checkbox"/> 18 ESTUDIO DE COCCIDIOS (Cryptosporidium spp) <input type="checkbox"/> 33 Isospora spp. Cyclospora spp. Microspora spp) <input type="checkbox"/> 19 ESTUDIO DE Demodex folliculorum <input type="checkbox"/> 21 ESTUDIO DE Pneumocystis carinii <input type="checkbox"/> 43 THEVENON EN HECE (cl preparación) <input type="checkbox"/> 28 GRASAS EN HECE (SUDAN) <input type="checkbox"/> 41 SUSTANCIAS REDUCTORAS EN HECE <input type="checkbox"/> 40 LEUCOCITOS EN HECE (directo) <input type="checkbox"/> 06 REACCION INFLAMATORIA EN HECE </div> </div> | | | |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 33%;"> 02.00 UNIDAD DE HEMATOLOGIA <div style="margin-top: 5px;"> <input type="checkbox"/> 01 T. SANGRIA <input type="checkbox"/> 02 T. COAGULACION <input type="checkbox"/> 17 HEMOGRAMA AUTOMATIZADO <input type="checkbox"/> 28 VELOCIDAD DE SEDIMENTACION <input type="checkbox"/> 12 HEMOGLOBINA y HEMATOCRITO <input type="checkbox"/> 20 RECuento DE PLAQUETAS <input type="checkbox"/> 21 RETICULOCITOS <input type="checkbox"/> 26 T. DE PROTROMBINA INR-% <input type="checkbox"/> 27 T. PARCIAL DE TROMBOPLASTINA <input type="checkbox"/> 08 FIBRINOGENO <input type="checkbox"/> 22 RETRACCION DEL COAGULO <input type="checkbox"/> 18 ESTUDIO DE LAMINA PERIFERICA <input type="checkbox"/> 05 CONSTANTES CORPUSCULARES <input type="checkbox"/> 11 GOTA GRUESA <input type="checkbox"/> 07 FENOMENO LES <input type="checkbox"/> 09 FRAGILIDAD CAPILAR </div> </div> </div> | | | |